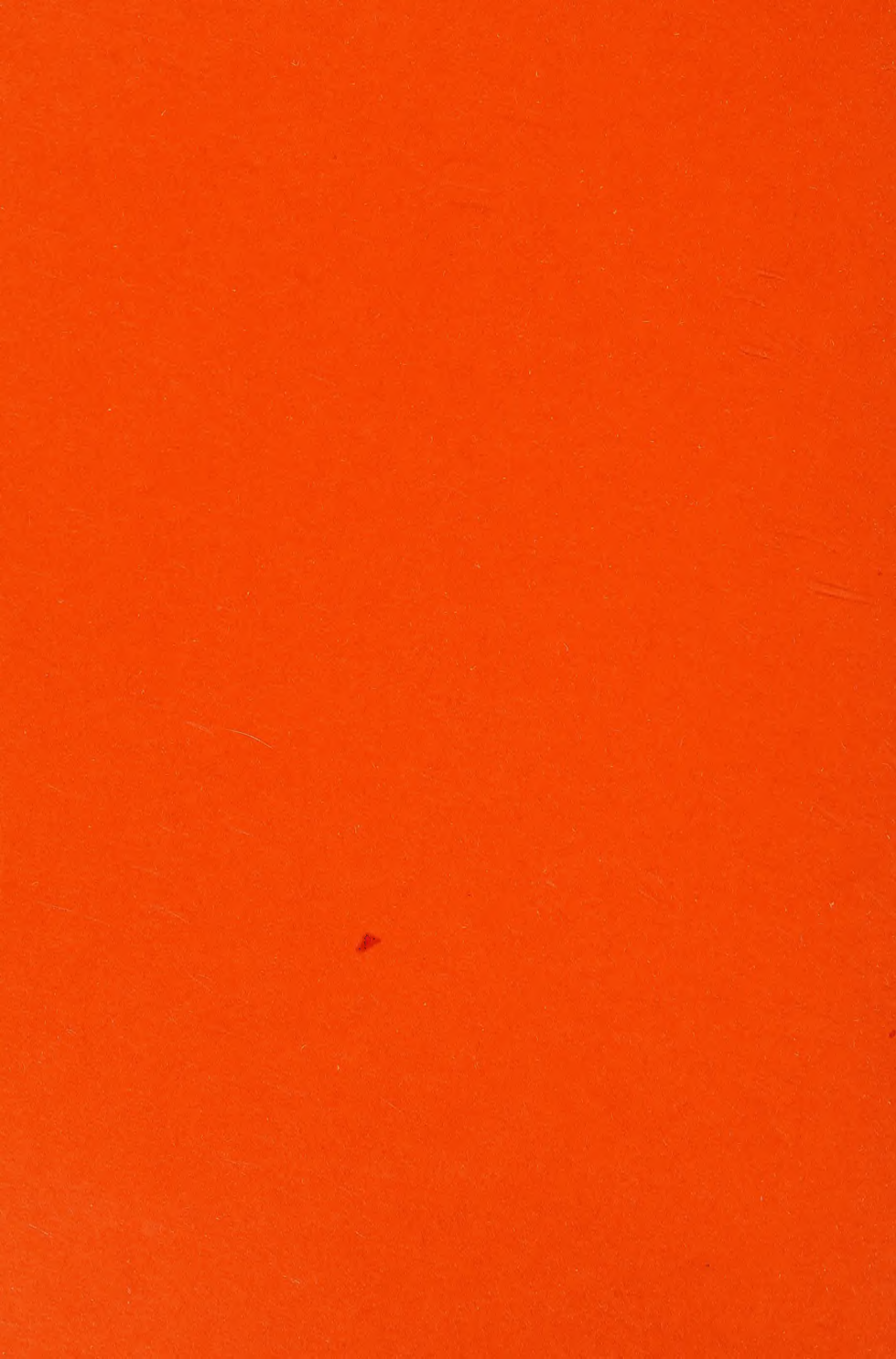


Statistische Analysen
laborchemischer Stoffwechselfparameter
bei Multiple-Sklerose-Kranken

Rudi Specht

—
1980
—



Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

"STATISTISCHE ANALYSEN
LABORCHEMISCHER STOFFWECHSELPARAMETER
BEI MULTIPLE-SKLEROSE-KRANKEN"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudi Specht

aus

Helmsheim

München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 10. 1980



Meiner Frau und meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551913_0006

INHALTSVERZEICHNIS

- I EINLEITUNG - HISTORISCHER ÜBERBLICK
- II SYMPTOMATIK UND HYPOTHESEN
ZUR PATHOÄTIOLOGIE
DER MULTIPLN SKLEROSE
 - 1. HEUTIGER WISSENSSTAND
 - a) Symptomatologie
 - b) Pathologische Anatomie
 - c) Epidemiologie
 - 2. HYPOTHESEN ZUR PATHOÄTIOLOGIE
DER MULTIPLN SKLEROSE
 - a) Virustheorie
 - b) Immunologisch-neuroallergische
Hypothese
 - c) Hypothese einer basalen Stoffwechsel-
bzw. Verwertungsstörung
 - d) Genetische Faktoren
- III EIGENE UNTERSUCHUNGEN
 - 1. BEGRÜNDUNG UND ZIELSETZUNG
 - 2. UNTERSUCHUNGSMATERIAL
 - 3. METHODIK
- IV ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN
GRAPHISCHE DARSTELLUNG UND AUSWERTUNG
EIGENER UNTERSUCHUNGEN
 - 1. ANALYSEN DES FETTSTOFFWECHSELS
 - a) Gesamtcholesterin
 - b) Gesamtlipide
 - c) Triglyzeride

2. LEBERTYPISCHE ENZYME
 - a) Serum-glutamat-oxalacetat-transaminase
 - b) Serum-glutamat-pyruvat-transaminase
3. KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
Blutzucker
4. HARNSÄURE
5. SCHILLINGTEST
- V COMPUTERGESTÜTZTE ANALYSEN
 1. FETTSTOFFWECHSELPARAMETER
 2. LEBERTYPISCHE LABORPARAMETER
 3. BLUTZUCKER
 4. SCHILLINGTEST
 5. HARNSÄURE - KREATININ
 6. BASISMERKMALE
 7. ÜBRIGE PARAMETER
- VI DISKUSSION DER ERGEBNISSE
- VII ZUSAMMENFASSUNG
- VIII LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG - HISTORISCHER ÜBERBLICK

Die Multiple Sklerose (M.S.) ist die häufigste organische Nervenerkrankung in unseren Breiten und gehört zu den aktuellsten Problemen der klinischen Neurologie. Nach wie vor sind trotz intensiver Forschung Pathogenese und Ätiologie dieses Leidens unbekannt.

Die Erkrankung befällt vorwiegend jüngere Menschen und führt häufig als chronischer Prozeß über wenige Jahre zur frühen Invalidität, oft sogar zum Siechtum und Pflegebedürftigkeit. Bis heute ist keine kausale Behandlungsmethode bekannt.

Wurde die M.S. zunächst noch als Rarität angesehen, so war sie um die Jahrhundertwende schon so verbreitet, daß von Klinikern und Morphologen ein Fundament gelegt werden konnte, auf dem wir heute noch stehen und weiter aufbauen. Wichtige Erkenntnisse verdanken wir in diesem Zusammenhang CHARCOT, der mit der Symptomen-Trias - Nystagmus, Intentionstremor und skandierende Sprache - typische Krankheitszeichen hervorhob. Die Anekdote weiß zu berichten, daß CHARCOT (ca. 1860) dies bei einer jungen Magd erkannte, als sie ihm das Frühstück auftrug.

Ausgangspunkt der heutigen M.S.-Forschung waren pathologisch-anatomische Beobachtungen von CARSWELL (1838) in England und vor allem von CRUVEILHIER (1842) in Frankreich, der die herdförmigen Veränderungen in der Marksubstanz als "Sklérose en tâches, en îles" bezeichnete.

Damit war aus anatomischer Sicht der Begriff für einen chronisch-entzündlichen Entmarkungsprozeß geprägt, der seither als einheitliches Krankheitsbild gedeutet wird.

In den letzten Jahrzehnten trugen eine Vielzahl von Arbeiten über Liquorveränderungen, Stoffwechselveränderungen, immunologische bzw. neuroallergische Vorgänge sowie über Virustheorien wesentlich zur Bereicherung der M.S.-Forschung bei. Trotzdem ist die Ursache, der auslösende Faktor, unbekannt.

Im Folgenden sollen zunächst die Theorien der M.S.-Patho-ätiologie nach jetzigem Wissensstand dargestellt werden. Daran anschließend sollen laborchemische Stoffwechselpa-rameter im Serum eines größeren M.S.-Krankenguts analysiert werden. Dies erscheint uns deshalb notwendig, weil die Möglichkeit einer basalen Stoffwechselstörung in der Krankheitsentstehung der M.S. in neuester Zeit wieder mit großem Interesse diskutiert wird.

Diese Hypothese wird durch geomedizinische und biochemische Untersuchungen untermauert. Auch scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen M.S. und veränderten Lebens- und Ernährungsbedingungen zu bestehen. Besonders ist hier auf die Untersuchungen von SWANK (1970) sowie CLAUSEN und HANSEN (1970) hinzuweisen.

II. SYMPTOMATIK UND HYPOTHESEN ZUR PATHOÄTIOLOGIE DER MULTIPLEN SKLEROSE

1. HEUTIGER WISSENSSTAND

a) Symptomatologie

Das klinische Bild der M.S. ist einerseits durch eine jeweils wechselnde Kombination multilokulärer Hirn-Rückenmarkssymptome, andererseits durch den eigenwilligen schubweise-remittierenden Verlauf festgelegt, wie bereits von E. MÜLLER (1904), H. OPPENHEIM (1913), O. MARBURG (1936), H. PETTE (1942) und A. SCHRADER (1953) hervorgehoben wurde. Da man jedoch noch kein pathognomonisches Merkmal kennt, ist bei der Diagnosestellung Vorsicht geboten, um nicht andersartige, therapeutisch zugängliche Krankheitsprozesse zu übersehen.

Im Frühstadium ist bei der Mehrzahl der Patienten die Diagnosestellung erschwert, so daß neben regelmäßigen Untersuchungen des Neurologen, Ophthalmologen und Otologen die langfristige Beobachtung erforderlich ist.

Die Diagnose M.S. kann im allgemeinen in den Fällen gestellt werden, in denen die typische Kombination aus pyramidalen, zerebellaren und okulären Symptomen zusammen mit anamnestisch bekannten Remissionen vorhanden ist. Die Häufigkeit der geläufigen Symptome haben SCHRADER und STOCHDORPH (1969) wie folgt zusammengestellt.

Charcotsche Trias (Nystagmus, skandierende Sprache, Intensionstremor)	14%	Reflexstörungen untere Extremitäten	93%
		obere Extremitäten	37%
Symptomentrias Marburg-Pette (Augensymptome, cerebellare Ataxie, spastische Paresen bei fehlenden BDR)	78%	Fehlende Bauchdeckenreflexe	97%
		Nystagmus	56%
		Augensymptome	66%
		Opticusaffektion	41%
		Augenmuskelparesen	25%
Pyramidalmotorische Störungen (spastische Paresen der unteren Extremitäten)	88%	Störungen der übrigen Hirnnerven	24%
(schlaffe Paresen der unteren Extremitäten)	72%	Gleichgewichtsstörungen, Schwindel	23%
(spastische Paresen der oberen Extremitäten)	17%	Sensibilitätsstörungen und Mißempfindungen insgesamt	60%
(schlaffe Paresen der oberen Extremitäten)	30%	(objektive Sensibilitätsstörungen)	32%
	4%	(subjektive Reizerscheinungen, Paraesthesien)	40%
		Schmerzphänomene	4%
Ataktische Phänomene untere Extremitäten	38%	Blasenstörungen	57%
obere Extremitäten	61%	Kombinierte Blasen-Darm-Störungen	17%
Typischer Intensionstremor	42%	Extrapyramidale Störungen	
Kopf- und Rumpfwackeln	12%	Rigor-Hyperkinese	7%
		Zwangslachen, Zwangsweinen	12%
		Pathologische Liquorbefunde	84%

Bild 1: Häufigkeit der geläufigsten cerebrospinalen Symptome bei 500 M.S.-Patienten (nach A. SCHRADER und O. STOCHDORPH).

Der charakteristisch schubförmig-remittierende Krankheitsverlauf erklärt sich aus der wahllosen Ausbreitung der multiplen sklerotischen "plaques" vom Cortex bis zum Conus terminalis. So treten einerseits supranukleäre oder faszikuläre Ausfallserscheinungen der Hirnnerven auf, andererseits Mono-, Para- oder Tetraparesen der Extremitäten, bald cerebellär-ataktische Syndrome, bald Inkontinenzerscheinungen von Blase und Darm, Parästhesien oder neuralgiforme Schmerzphänomene.

Während man die CHARCOT'sche Trias und extrapyramidalmotorische Erscheinungen oft erst im Spätstadium der M.S. findet, gehören pyramidalmotorische Symptome zu den Störungen, die bei nahezu allen M.S.-Patienten festzustellen sind.

Häufig findet man auch Sehstörungen. Es können Augenmuskelparesen mit Doppelbildern oder Affektionen des Nervus opticus (Retrobulbärneuritis) auftreten, die häufig als Vorpostensymptome einer sich anbahnenden M.S. um viele Jahre vorausgehen können. Eine isolierte, retrobulbäre Neuritis sieht man als Frühsymptom nach SCHRADER und STOCHDORPH (1969) in rund 20 % der Fälle; als Folge einer abgeklungenen Neuritis retrobulbaris ist die temporale Papillenabblassung im weiteren Krankheitsverlauf in ca. 60 % aller Fälle anzutreffen und zählt somit zu den Kardinalsymptomen der M.S.

Wenn man versucht, die klinischen Symptome - ungeachtet ihrer großen Variationsbreite - zusammenzufassen, so wird die Symptomentrias von O. MARBURG und H. PETTE dem klinischen Bild der M.S. weitgehend gerecht: Augensymptome, cerebellare Ataxie und spastische Paresen bei fehlenden Bauchhautreflexen. Um die cerebrospinale Ausbreitung des Prozesses zu verdeutlichen, könnte man noch die Blasenstörungen hinzufügen, die man bei ca. 60 % der Kranken sieht. Demgegenüber wird die CHARCOT'sche Trias nur in rund 15 % der Fälle beobachtet (SCHRADER und STOCHDORPH, 1969).

Pathologische Liquorveränderungen kommen in rund 90 % der M.S.-Fälle vor, besonders während akuter Schübe. Dabei findet sich eine mäßige Pleozytose von 25 - 50/3 Zellen, fast ausschließlich lymphozytäre Elemente mit plasmozytärer Beteiligung. Das Gesamteiweiß übersteigt nur selten 50 mg%. Höhere Eiweißwerte sprechen gegen die M.S. In erster Linie ist dann an einen komprimierenden Rückenmarksprozesseß zu denken (SCHRADER und WEISE, 1951; RENNERT, 1954).

b) Pathologische Anatomie

Die M.S. ist eine Entmarkungskrankheit des Zentralnervensystems. Die Bezeichnung - Entmarkungskrankheiten - wurde einer Gruppe von Krankheiten gegeben, die durch kleinere oder größere Herde ("plaques") von zerstörtem Myelin gekennzeichnet sind (OPPENHEIMER, 1976). Der Demyelinisierung folgt eine fibröse Glianeubildung. In der Mitte der Herde befinden sich fast regelmäßig eine oder mehrere erweiterte Venen (DAWSON, 1916; FOG, 1947; MC ALPINE et al., 1972). Schon vor 100 Jahren hat CHARCOT herausgefunden, daß der Markscheidenuntergang ohne Zerstörung der Achsenzyylinder ein typisches pathologisches Zeichen der M.S. darstellt. Das feste Gewebe der betroffenen Herdbezirke veranlaßte ihn zu der Krankheitsbezeichnung "sclérose en plaques".

Dies gilt noch heute mit der Einschränkung, daß in späten Krankheitsstadien die Axone ebenfalls betroffen sein können; ELSTE (1972) sieht in der primären Zerstörung der ungesättigten C₂₄-Fettsäuren der Zerebroside der Markscheiden ein wesentliches differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber anderen Demyelinisierungskrankheiten wie den Leukenzephalomyelitiden. Während die Trennung der M.S. von leukodystrophischen Erkrankungen heute allgemein anerkannt wird, scheint zwischen M.S. und akuten Enzephalomyelopathien, deren Entmarkungsherde ebenfalls in der Umgebung von Venen zu finden sind, ein Zusammenhang zu bestehen (OPPENHEIMER, 1976).

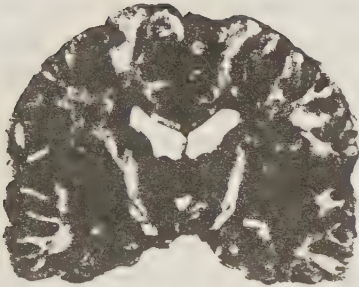


Bild 2: Multiple Sklerose

Große und kleine Entmarkungs-
herde in einem Gehirnquerschnitt
(aus GREENFIELD's Neuropathologie,
3rd Edition. Edited by W.
BLACKWOOD and J.A.N. CORSELLIS,
Ed. ARNOLD (Publishers)Ltd.1976)

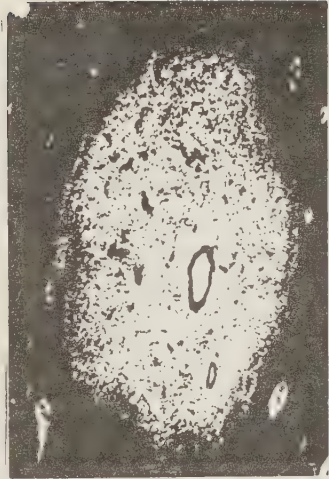


Bild 3: Multiple Sklerose

Frischer Herd in Umgebung einer Vene mit starker Zellver-
mehrung. Klüver-Barrera-Färbung für Myelin und Zellen.
Vergr. x 35 (aus GREENFIELD's Neuropathologie)

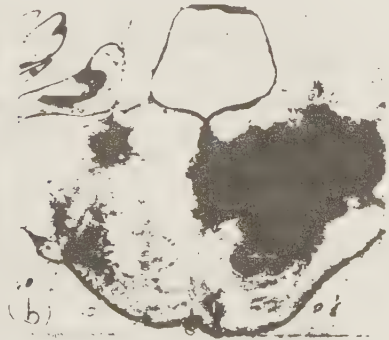
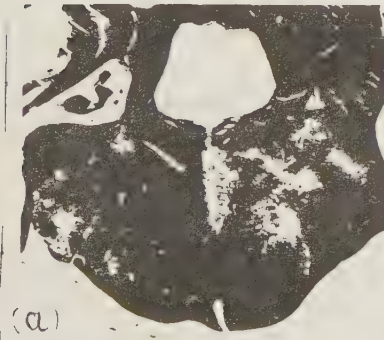


Bild 4: Multiple Sklerose
(aus GREENFIELD's
Neuropathologie)

Herde im Pons
(a) Färbung für Myelin
(b) Färbung für Gliafasern

Die Entmarkungsherde sind bei der Sektion des Gehirns bzw. Rückenmarks gewöhnlich leicht zu erkennen. Es handelt sich um graue Flecke mit meist scharf begrenzten Rändern (s. Bild 2). Sie sind unregelmäßig verstreut, vorwiegend aber in der weißen Substanz, haben kugelige oder ovale Form und im Zentrum eine erweiterte Vene (s. Bild 3). Frische Herde sind rosafarben, ältere grau bis gelatinös. Die Größe liegt zwischen wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern. Gelegentlich findet man fingerartige Fortsätze, die die "plaques" miteinander verbinden (TOURTELOTTE, 1972).

Die Herde treten nahezu überall im Zentralnervensystem auf. Prädilektionsstellen sind die Ränder des Ventrikelsystems - besonders die laterale obere Ecke der Seitenventrikel und der Boden des vierten Ventrikels -, die subcorticale Schicht, der Hirnstamm (s. Bild 4) und der Nervus bzw. Tractus opticus. In den Gehirnhemisphären sind die "plaques" nahezu symmetrisch verteilt, selten unilateral.

Das mikroskopische Aussehen hängt von der Dauer und der Progredienz des Entmarkungsprozesses ab; histologische und chemische Veränderungen in verschiedenen Krankheitsphasen wurden von SEITELBERGER (1960) ausführlich beschrieben.

In frischen Herden lassen sich strukturelle Veränderungen in der Myelinscheide und eine Proliferation der Mikroglia nachweisen. Einige Wochen später beginnt eine Phagozytose durch Mikrogliazellen; man kann Abbaufrag-

mente von Myelin und Fettkörnchenzellen erkennen. Im Anschluß an diese Phase - im typischen Fall nach mehreren Wochen - kann man bei myelinge-färbten Schnitten die charakteristischen "plaques" mit glatten, scharf begrenzten Rändern sehen. Bei Zellfärbung zeigt sich ein großer Zellgehalt der "plaques" (s. Bild 3) infolge vermehrter Astrozyten und Phagozyten. Die größte Zellkonzentration ist am Rand eines Herdes (s. Bild 3). In dessen Mitte oder auch Umgebung können die Venen einen Wall aus Lymph-, Plasma- und Mastzellen aufweisen (s. Bild 3) (OLSSON, 1974), der später noch stärker in Erscheinung tritt.

Vermehrt anfallende Neutralfette werden durch die Phagozyten aufgenommen und vermutlich ins Blut abtransportiert. Zum Zentrum eines Herdes hin verschwinden die Oligodendrozyten mehr und mehr im Verlauf der nächsten Monate zugunsten einer stark vermehrten Faserneubildung. Schließlich, nach dem Verbrauch der Lipide und dem Verschwinden fast aller Gliazellen, besteht das betroffene Gebiet nur noch aus Achsenzyklindern und Blutgefäßen in einem Netzwerk von Gliafasern.

c) Epidemiologie

Mit großem Interesse wurden seit vielen Jahrzehnten epidemiologische Untersuchungsbefunde über die M.S. verfolgt. Man hat sogar in ihrer eigenartigen Ausbreitung einen Schlüssel zur Pathogenese gesehen. Geomedizinische Untersuchungen auf dem ganzen Erdball zeigen, daß die Häufigkeit der M.S. mit der Entfernung vom Äquator ständig wächst.

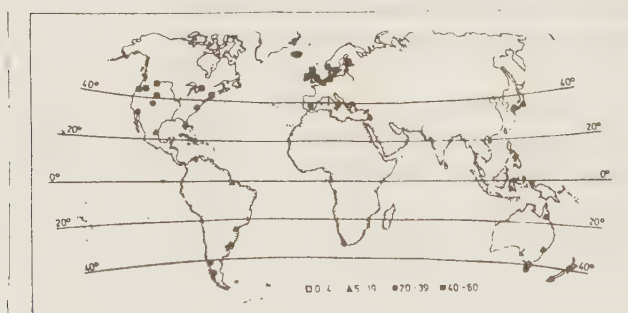


Bild 5: Verbreitung der M.S. auf der nördlichen und südlichen Hemisphäre. Häufigkeit bezogen auf 100 000 Einwohner.
(nach KRAUSS: Über die geoepidemiologische Verbreitung der M.S.)

Demnach ist die M.S. eine Krankheit der gemäßigten Zonen (FRICK, 1975). Am häufigsten kommt die Erkrankung im südlichen Kanada, den nördlichen Staaten der USA und in Mittel- und Nordeuropa vor. Die Zone mit hoher Häufigkeit reicht nach Norden in Kanada bis etwa zum 50. Breitengrad, im Süden in den USA bis etwa zum 40. Breitengrad. In Europa ist diese Zone nach Norden verschoben und umfaßt somit sehr viel nördlicher liegende Staaten, wie

Finnland, Schweden, Norwegen. Südlich des 40. Breitengrades verringert sich die Häufigkeit der M.S. progressiv bis sie ganz spärlich mit etwa 0 - 4 Erkrankungsfällen auf 100 000 Einwohner trifft (KRAUSS, 1977). Nach KURLAND (1970) und FIRNHABER (1973, 1974) steigt die Häufigkeit in weiter südlich gelegenen Gebieten wieder an und erreicht jenseits des 40. südlichen Breitengrades noch einmal eine hohe Prävalenz (20 bis 40 Fälle pro 100 000 Einwohner).

Die M.S. kommt bei Frauen deutlich häufiger vor als bei Männern (MC ALPINE et al., 1972). Der Erkrankungsbeginn liegt meist im 2. - 4. Lebensjahrzehnt. Eine kleinere Patientengruppe erkrankt erst im mittleren oder höheren Lebensalter (KURTZKE, 1965). Familienuntersuchungen haben ergeben, daß Angehörige von M.S.-Patienten häufiger an M.S. erkranken als die Durchschnittsbevölkerung (KURTZKE, 1965).

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß Personen, die vor dem 15. Lebensjahr aus Zonen mit hohem Erkrankungsrisiko in risikoarme Länder auswandern, von der M.S. verschont bleiben, während umgekehrt Zuwanderer aus risikoarmen Regionen in Gebiete mit hoher Prävalenz ebenso häufig an M.S. erkranken wie die einheimische, bodenständige Bevölkerung (DEAN, 1967; KURTZKE und DEAN, 1971).

Als Erklärung für diese Beobachtungen wird einerseits eine latente Infektion vor der Adoleszenz, andererseits die Lebens- und Ernährungsweise in den verschiedenen Regionen angenommen (SCHRADER und NEU, 1978).

Aus pathologisch-anatomischen, histologischen und biochemischen Erkenntnissen sowie aus den aufgezeigten epidemiologischen - insbesondere den geomedizinischen - Untersuchungen haben sich im wesentlichen drei Arbeitshypothesen herauskristallisiert, nämlich:

1. Die Infektionstheorie, also die Vorstellung, daß die M.S. durch einen spezifischen Erreger verursacht wird,
2. die neuroallergische Hypothese, die sich auf klinische Vergleichsuntersuchungen und tierexperimentielle Befunde stützt und
3. die Stoffwechseltheorie, also die Auffassung, daß es sich um eine basale Stoffwechsel- bzw. Verwertungsstörung handelt.

2. ARBEITSHYPOTHESEN ZUR PATHOÄTIOLOGIE DER MULTIPLLEN SKLEROSE

a) Die Virustheorie

Diese Hypothese postuliert als Ursache der M.S. eine verzögerte Infektion. KÄHLER und PICK (1879) haben bereits vor 100 Jahren eine infektiöse Genese der M.S. angenommen.

GAJDUSEK (1965) veröffentlichte eine Zusammenstellung von Viren mit langsamen, latenten oder gemäßigten Infektionseigenschaften. Dieses pathogenetische Krankheitsprinzip der "slow-virus-infection" hat als Arbeitshypothese zur Pathoätiologie der M.S. im neuen Schrifttum große Beachtung gefunden.

Als "slow-virus-infection" wird die Scrapie bzw. Visna angesehen, eine endemisch auftretende Scheuerkrankheit bei Schafen, die durch einen basischen Eiweißkomplex übertragen wird und nach mehrjähriger Inkubation neuroanatomisch zu Entmarkungsprozessen führt (SIGURDSSON, 1954). In der Humanmedizin ist die in Guam beheimatete, auf Kannibalismus beruhende Kuru-Zitterkrankheit und ihre in Europa und Amerika vorkommende Variante, die CREUTZFELDT-JAKOB'sche Pseudosklerose als "slow-virus-infection" bekannt.

Beide Krankheiten konnten auf Schimpansen übertragen werden (GAJDUSEK et al., 1966; GIBBS et al., 1968), beide hatten immunologische Gemeinsamkeiten mit der Scrapie

der Schafe (FIELD et al., 1974). Eine direkte Beziehung dieser Viruserkrankungen zur M.S. konnte jedoch nicht hergestellt werden.

Große Bedeutung bei weiteren serologischen Untersuchungen hat auch das Masernvirus erlangt. So hat man im Serum und Liquor von M.S.-Kranken erhöhte Antikörpertiter gegen dieses Virus gefunden (ADAMS und IMAGAWA, 1962). Da jedoch die Höhe der Maserntiter prozeßunabhängig ist und die Masern im Gegensatz zur geomedizinischen Verteilung der M.S. ubiquitär vorkommen, ist eine Deutung schwierig. Zudem sind erhöhte Titerwerte unter anderem bei der Hepatitis und bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen zu konstatieren (SCHRADER und NEU, 1978).

Außer erhöhten Maserntitern fanden NEU und SCHRADER (1978) bei 50 M.S.-Patienten im Serum und Liquor - in Korrelation zur akuten Schubphase - erhöhte Titer-schwankungen gegen das Rötelnvirus, wobei die zum Teil bis auf das achtfache der Norm erhöhten Titerwerte in der Remissionsphase wieder zurückgingen. Bei einer Einzelbeobachtung konnte NEU 1977 bei einer jungen Frau mit M.S. einen über Monate konstanten Röteln-Titer von 1 : 5000 finden.

Zu den Paramyxoviren zählt auch das Staupevirus, das in letzter Zeit ebenfalls mit der M.S. in Verbindung gebracht wurde, da es beim Hund zur Entmarkung führt. COOK und Mitarbeiter (1977) untersuchten 29 Familien und stellten dabei fest, daß die M.S. häufiger in Familien mit Hunden vorkommt. Eine überzeugende Beweisführung konnte jedoch noch nicht erbracht werden, zumal noch nicht bewiesen ist, ob überhaupt eine echte Humanpathogenität dieses Virus besteht.

b) Immunologisch-neuroallergische
Hypothese

Die Beobachtung, daß Enzephalomyelitiden nach Antigenbelastung, z.B. nach Serumapplikation oder als parainfektiose Leukenzephalitiden im Gefolge von verschiedenen Viruserkrankungen auftraten, ließ an eine immunologische Genese denken. Eine Enzephalitis, wie sie selten nach einer Impfung oder bei allergischen Exanthemen auftritt, kann nach GLANZMANN (1927) eine lokale anaphylaktische Reaktion im Gehirn hervorrufen.

Besondere Bedeutung hat nach der Einführung von Adjuvantien durch FREUND und MC DERMOTT (1942) die experimentelle allergische Enzephalomyelitis (EAE) im Tierversuch bekommen. Dabei sind nach SCHRADER, FRICK und ROSS (1976) alle bei der EAE festgestellten immunologischen Reaktionen auch bei der M.S. zu konstatieren. Es ließ sich bei Mensch und Tier aus Markscheidengewebe ein basisches Protein isolieren, welches encephalitogene Eigenschaften besitzt (WESTALL et al., 1971; CARNEGIE, 1971 a, b).

Unter Verwendung von basischem Markscheidenprotein haben FRICK und STICKL (1968) erstmals eine spezifische blastomatoöse Transformation von Lymphozyten bei M.S.-Kranken beschrieben.

Immer wieder hat man nach myelinolytischen Faktoren im Serum von M.S.-Kranken gesucht. Von besonderem Interesse ist dabei ein im Serum und Liquor anzutreffender komplementbindender Antikörper, der eine demyelinisierende

und zytotoxische Wirkung ausübt. Dieser zytotoxische Faktor ist nach FRICK (1975) nicht M.S.-spezifisch und auch nicht identisch mit dem intrathekal entstandenen Immunglobulin G (IgG), welches bei M.S.-Kranken im Liquor vermehrt auftritt und sich in den Infiltratzellen frischer Herde fluoreszenzmikroskopisch nachweisen läßt (FRICK, 1969). Die Funktion dieses intrathekal gebildeten oligoklonalen IgG ist noch ungeklärt. Es ist auch vermehrt bei Infektionskrankheiten gefunden worden.

Neben den humoralen sind auch zelluläre Immunreaktionen gegen Hirngewebe bei M.S. nachgewiesen worden. So wurden von BERG und KÄLLEN (1965) eine glio- und myelotoxische Wirkung von mononukleären Blutzellen an der Gewebekultur beschrieben, die später von HALPERN (1969) bestätigt werden konnte. LUMSDEN (1972) stellte im peripheren Blut ebenfalls "myelin-sensibilisierte" Lymphozyten fest. Es sind aber ebenso wie die humoralen auch die zellulären Immunreaktionen nicht für die M.S. spezifisch.

Ein weiterer interessanter Befund, der von der immunologischen Theorie zur Stoffwechseltheorie und insbesondere zu Veränderungen im Fettsäuremuster im Serum hinführt, ist die Feststellung von Thrombozytenadhäsionen bei der M.S. (PUTNAM, 1935, 1937; PUTNAM und ADLER, 1937; FIELD und CASPARY, 1964).

Aufgrund neuer biochemischer Untersuchungen weiß man, daß das Fettsäuremuster im Serum die Thrombozytenadhäsion beeinflusst; hier wird besonders die Wirkung der Linolsäure diskutiert.

c) Hypothese einer basalen Stoffwechsel-
bzw. Verwertungsstörung

Der "Stoffwechseltheorie" kommt unter dem Gesichtspunkt der geomedizinischen Verbreitung der M.S. große Bedeutung zu. Die M.S. gilt als die Krankheit der gemäßigten Zonen. Das M.S.-Risiko soll in nördlichen Ländern mit dem erhöhten Konsum an tierischen Fetten in Zusammenhang stehen wie CLAUSEN und HANSEN (1970) feststellten. Zum Aufbau einer widerstandsfähigen Marksubstanz sollen dagegen in erster Linie pflanzliche ungesättigte Fettsäuren, vorwiegend Linol- und Linolensäure notwendig sein.

BAKER und Mitarbeiter (1963) vermuteten, daß eine veränderte Zusammensetzung der Fettsäuren in Hirnlecithinen bei der M.S. auf einige rein lokale Veränderungen zurückzuführen sein könnten, wie z.B. auf eine Störung in der Lecithinsynthese oder im Abbau.

In den sechziger Jahren konnte durch neurochemische Untersuchungen der Nachweis erbracht werden, daß sich das Lipidmuster um die "plaques" bei M.S.-Patienten von dem des Gesunden unterscheidet. SCHRADER und SCHWARZ (1963) beobachteten ein Ansteigen veresterter Fettsäuren im Liquor bei M.S.-Patienten im akuten Schub.

Als Folge einer Ernährungs- bzw. Verwertungsstörung wurden ein reduzierter Fettsäuregehalt in Thrombo- und Erythrozyten (GUL et al., 1970) sowie in Lympho- und Leukozyten diskutiert, vor allem in akuten Phasen der Krankheit (MAHLER, 1973). THOMPSON (1966) hat im Zusammenhang mit dem Defizit an ungesättigten Fettsäuren sogar die Hypothese einer angeborenen Stoffwechselstörung vertreten.

d) Genetische Faktoren

In der pathoätiologischen Forschung der M.S. ist schließlich auch die Frage nach genetischen Faktoren lange diskutiert worden. Nach FIELD (1976) ist seit 30 Jahren bekannt, daß die M.S. bei nahen Blutsverwandten bis zu 20-mal häufiger vorkommt als in der Allgemeinbevölkerung. Dagegen erbrachten Zwillingsuntersuchungen keinen signifikanten Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen (MACKAY et al., 1966).

Mit BERRY (1969) stimmen die meisten Autoren darin überein, daß die M.S. keine erblich bedingte Krankheit ist; trotzdem läßt sich sagen, daß genetische Faktoren als krankheitsförderndes dispositionelles Moment der M.S. anzusehen sind.

Als wertvolle Bereicherung genetischer Untersuchungen haben sich die modernen HLA-(Histocompatibility-Locus-Antigen)Methoden erwiesen, die ja auch bei Organtransplantationen herangezogen werden.

Offenbar werden Immunreaktionen durch sogenannte Immunresponse-Gene kontrolliert (BENNACERAF und MC DEVITT, 1972), die bei der MLC (gemischte Lymphozyten-Kultur) und auch im MHS (Haupthistokompatibilitätssystem) eine Rolle spielen. Bestimmungen der Gewebsantigene bei der M.S. zeigten, daß etwa 72 % aller Kranken die LD-7a-Determinante (Lymphozyten-Determinante) besitzen. Das Risiko von Trägern dieses Faktors, an M.S. zu erkranken, soll fast siebenmal höher sein als bei Nichtträgern.

III. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

1. BEGRÜNDUNG UND ZIELSETZUNG

In der M.S.-Pathoätiologie wird die Möglichkeit einer basalen Stoffwechselstörung, insbesondere des Fettstoffwechsels und der Einfluß von Ernährungsfaktoren seit langem diskutiert (SCHALTENBRAND, 1943; EVERS, 1950; SWANK, 1953 und 1970).

SINCLAIR (1956) sah in dem Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, der infolge einer an tierischen Fetten reichen Nahrung auftritt, einen wesentlichen pathogenetischen Faktor.

Die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der M.S. in den vergangenen Jahrzehnten bei ebenfalls steigenden Stoffwechselerkrankungen einerseits - beides vorwiegend in Regionen mit an tierischen Fetten reicher Ernährung - und die deutliche Abnahme dieser Krankheiten während und unmittelbar nach den Kriegsjahren (SWANK, 1953 und 1970) andererseits, fordern weitere Untersuchungen zur Klärung eines wahrscheinlichen Zusammenhangs zwischen M.S. und Stoffwechselprozessen geradezu heraus.

Es soll geprüft werden, ob in den routinemäßigen, laborchemisch erfaßbaren Parametern Veränderungen erkennbar sind, die auf Stoffwechselstörungen schließen lassen. Bisher sind in der Literatur keine entsprechenden Untersuchungen bekannt. Es werden erstmals in einem größeren Krankengut von M.S.-Patienten mehrere Stoffwechselparameter im Serum - aus aufgezeichneten Laboruntersuchungen - dargestellt und interpretiert. Es soll die Serumverteilung

der wichtigsten, den Stoffwechsel betreffenden Laborparameter bei M.S.-Patienten sowie Alters- und Geschlechtsabhängigkeiten graphisch aufgezeichnet werden. Ohne den direkten Vergleich mit Kollektiven von gesunden Normalpersonen oder anderer Stoffwechselerkrankungen mit dem M.S.-Kollektiv herzustellen, soll hier nach Auffälligkeiten im Stoffwechselprofil von M.S.-Kranken und nach Beziehungen zwischen bestimmten Basismerkmalen (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Vorbehandlung und Schillingtest - als Ausdruck einer Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung) und den Stoffwechselparametern (Cholesterin, Gesamtlipide, Triglyceride, Harnsäure, SGOT, SGPT, LDH, Blutzucker) gesucht werden. Zusätzlich werden Gewicht, Blutdruckwerte, BKS und das Kreatinin den Basismerkmalen gegenübergestellt.

Da in den letzten Jahren mehrfach über mögliche funktionelle und strukturelle Unregelmäßigkeiten im Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Jejunum, von M.S.-Patienten berichtet wurde - COOK et al., 1977; PERTSCHUK et al., 1977; COOK et al., 1978 - und in diesem Zusammenhang auf eine Malabsorption von Vitamin B₁₂ hingewiesen wird (COOK et al., 1978), ist die Auswertung des bei einem Großteil der hier untersuchten M.S.-Patienten vorliegenden Schillingtestes von großem Interesse.

Die später folgende computergestützte Datenauswertung schien uns notwendig, um festzustellen, ob bei der Analyse von Stoffwechselparametern auffällige Beziehungen zwischen den untersuchten Parametern erkennbar sind. Wie bei vielen retrospektiven Untersuchungen, war der Prozentsatz fehlender Angaben relativ hoch.

2. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Es wurden Labordaten von Krankengeschichten aus dem Archiv des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching erhoben. Der Zeitraum der Untersuchungen lag zwischen 1970 und 1974. Bei 296 Patienten, die innerhalb dieser Jahre dort ein- oder mehrmals stationär behandelt wurden, wurde die Diagnose Multiple Sklerose nach eingehender internistischer und neurologischer Untersuchung gestellt.

Für jeden einzelnen Patienten wurden folgende Laborwerte auf Listen zusammengestellt: Harnsäure, Cholesterin, Gesamtlipide, Triglyzeride, SGOT, SGPT, LDH, Blutzucker, Schillingtest, BKS, Kreatinin. Neben der Angabe des Alters, Geschlechtes, der Vorbehandlung, Krankheitsdauer und des Untersuchungsdatums wurden auch die Blutdruckwerte und das Gewicht berücksichtigt. Bei allen Patienten wurden die Daten vom Beginn der stationären Behandlung herangezogen und - sofern vorhanden - bei einigen Parametern auch Daten nach mehrwöchiger stationärer Behandlung erhoben.

3. M E T H O D I K

Für die Stoffwechselfparameter wurden sodann Histogramme angefertigt, in denen die Verteilung der Serumkonzentrationen dargestellt ist. Für einige altersabhängige Parameter (Cholesterin, Harnsäure) wurden zusätzliche Altersverteilungen in folgenden Gruppen aufgezeichnet: bis 30 Jahre, 31 - 40 Jahre, 41 - 50 Jahre und über 50 Jahre. Weiterhin wurde die Geschlechtsverteilung berücksichtigt.

Für die Durchführung des Schillingtests wurden folgende Kriterien beachtet:

1. Der Patient blieb seit dem Vorabend des Tests nüchtern, Vitamin B₁₂-Gaben wurden mindestens sieben Tage vorher abgesetzt. Weitere, die Vitamin B₁₂-Resorption beeinträchtigende Faktoren, wie bestehende Leberzirrhose, Zustand nach Magenresektionen, akute gastrointestinale Erkrankungen sowie eine gleichzeitige Therapie mit PAS (Paraamino-Salizylsäure), Thalidomid, Antikonvulsiva und Antikonzeptiva, die ebenfalls zu falschen Ergebnissen führen können, wurden ausgeschlossen. Eine Kapsel markiertes Cyanocobalamin 57 oder 58 wurde im Bohrloch eine halbe Minute gemessen (siehe SCHILLING, 1953).
2. Unter fünf Prozent Ausscheidung wurde als pathologisch, fünf bis zehn Prozent als fraglich pathologisch und über zehn Prozent als normal bewertet. Eine Wiederholung des Tests mit intrinsic factor ist nach einer Woche möglich und wurde in unseren Fällen auch durchgeführt. Dabei wurden die Testdosis und intrinsic factor zusammen verabreicht.
3. Mit dem Urinexkretionstest I kann auf einfache Weise geprüft werden, ob ein Patient Vitamin B₁₂ resorbieren kann. Wenn eine Resorptionsstörung vorliegt, gibt der Urinexkretionstest II (mit intrinsic factor) darüber Auskunft, ob diese Störung durch einen Mangel an intrinsic factor bedingt ist oder ob eine von der intrinsic factor-Wirkung unabhängige Resorptionsstörung vorliegt (SCHILLING, 1953).

Zur computergestützten Auswertung wurden die erhobenen Daten auf Ablochlisten und Lochkarten übertragen und dann mit dem Programm SYSTAB analysiert. Dabei wurden die Stoffwechselparameter klassifiziert und in Form von Kontingenztafeln den Basismerkmalen Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Schillingtest gegenübergestellt. Darüberhinaus wurden Korrelationen zwischen den stetigen Merkmalen untersucht. Für jede der Kontingenztafeln wurden Chi-Quadrat-Werte berechnet. Dies ist nach den Regeln der Statistik streng genommen nicht zulässig, denn es handelt sich um vielfache Tests am selben Material, sodaß die Tests nicht als voneinander unabhängig betrachtet werden dürfen. Das Datenmaterial wird außerdem durch verschieden hohe Prozentsätze fehlender Angaben verzerrt und die Tests erfolgen, ohne daß vorher explizite Hypothesen formuliert wurden.

Diesen methodischen Einwänden kann man jedoch entgegenhalten, daß die Tests ja nicht zur Prüfung bereits bestehender Hypothesen, sondern als heuristisches Prinzip zum Zweck der Hypothesengenerierung angewendet wurden. Somit ist gegen die Anwendung deskriptiver Tests - als welche sie in diesem Fall aufgefaßt werden müssen - nichts einzuwenden.

Den untersuchten Laborparametern liegen folgende Methoden zugrunde:

Laboruntersuchung	Methode
<u>Gesamtlipide</u> (mg/100 ml) normal: 450 - 1000	Photometr. Bestimmung nach Kahlke. Lit.: W. Kahlke, Dtsch.med.Wschr. 91, 26 (1966)
<u>Harnsäure</u> (mg/100 ml) normal: 2,5 - 7,0 männl. 2,0 - 6,0 weibl.	Methode nach Musser u. Ortigoza. Lit.: A.W. Musser, C. Ortigoza Tech.Bull. of the Registry of Med. Techs. 36, 21 (1966)
<u>Gesamtcholesterin</u> mg/100 ml) normal: 150 - 250 bzw. 200 plus Lebensalter	Photometr. Bestimmung nach Lieber- mann-Burchard. Modifiziert nach R. Kuttermann. Lit.: R. Kuttermann, Münch.Med. Wschr. 115, 632 (1973)
<u>Triglyzeride</u> (mg/100 ml) normal: 74 - 221	Enzymat. Bestimmung nach Eggstein und Kreutz. Lit.: M. Eggstein, F.H. Kreutz Klin.Wschr. 44, 262 (1966)
<u>Blutzucker</u> (mg/100 ml) normal: 60 - 120	Enzymat. Bestimmung (GOD-Methode) Lit.: A. Härtel u.a., Z.klin.Chem. u. klin.Biochem. 6, 34 (1968)
<u>SGGT</u> (mU/ml) normal: bis 12	Enzymat. Bestimmung, UV-Test Lit.: S. Reitmann u. S. Frankel Americ. J. clin. Path. 28, 56 (1957)
<u>SGPT</u> (mU/ml) normal: bis 12	Enzymat. Bestimmung, UV-Test Lit.: H.U. Bergmeier Methoden der enzymat. Analyse 2. Aufl., Verlag Chemie, Wein- heim, Bergstr., S. 717 (1970)
<u>L D H</u> (mU/ml) normal: 80 - 240	Optimierter UV-Test Lit.: Empfehlungen der Dtsch. Ge- sellsch. f. klin. Chem. Z.klin.Chem. u. klin.Biochem. 658 (1970); 9, 464 (1971); 10, 182 (1972)
<u>Kreatinin</u> (mg/100 ml) normal: 0,7 - 1,2 männl. 0,5 - 1,0 weibl.	Methode nach Bartels Lit.: H. Bartels u.a., klin.Chem.Acta 37, 193 (1972)
<u>B K S</u> (mm) normal: 1. Stunde - bis 10 2. Stunde - bis 20	Methode nach Westergreen Lit.: A. Westergreen klin. Wschr. 1, 1359 (1922) ärg. inn. Med. 26, 577 (1924)

IV. ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN
GRAPHISCHE DARSTELLUNG UND AUSWERTUNG
EIGENER UNTERSUCHUNGEN

1. ANALYSEN DES FETTSTOFFWECHSELS

a) Gesamtcholesterin

In Abb. 1 ist die Verteilung der Serumcholesterinwerte bei 242 M.S.-Patienten dargestellt, es handelt sich hier um die Werte bei der stationären Aufnahme.

Die Werte liegen zwischen 100 mg/100 ml und 380 mg/100 ml, wobei lediglich bei zwei Patienten Werte zwischen 100 und 120 mg/100 ml zu finden sind und somit eine deutliche Hypocholesterinämie, wenn man als Normbereich 150 mg/100 ml bis 250 mg/100 ml zugrundelegt, ohne dabei eine altersbezogene Abstufung zu berücksichtigen.

Im unteren Grenzbereich (140 - 160 mg/100 ml) sind 16 Fälle, d.h. 6,6 % festzustellen. Normale Cholesterinwerte haben 156 Patienten, das sind 64,5 %. 24 Werte liegen im oberen Grenzbereich zwischen 240 und 260 mg/100 ml, entsprechend 9,9 %. Die restlichen 51 M.S.-Kranken haben ein erhöhtes Serumcholesterin, es sind 21,0 %.

Zum Vergleich sind in Abb. 2 Kontrollwerte nach mehrwöchigem stationärem Aufenthalt gegenübergestellt; allerdings liegen hier nur die Werte von insgesamt 46 Patienten vor. Es muß darauf hingewiesen werden, daß es sich dabei nicht nur um Patienten mit erhöhtem Cholesterin bei der Erstuntersuchung handelt.



Abb. 1: Serum-Cholesterinverteilung bei 242 MS-Patienten. Werte bei stationärer Aufnahme



Abb. 2: Serum-Cholesterinverteilung bei 46 MS-Patienten. Kontrollwerte nach mehrwöchiger stationärer Behandlung

Die Werte sind zwischen 120 und 420 mg/100 ml verteilt, wobei über 320 mg/100 ml nur ein Wert liegt, ebenso nur ein Wert unter 140 mg/100 ml. Zwischen 140 und 160 mg/100 ml sind es drei Patienten, entsprechend 6,5 %. Normalwerte zeigen 26 Patienten (56,5 %), grenzwertig sind acht Fälle (17,4 %), erhöht sind ebenfalls acht Werte (17,4 %).

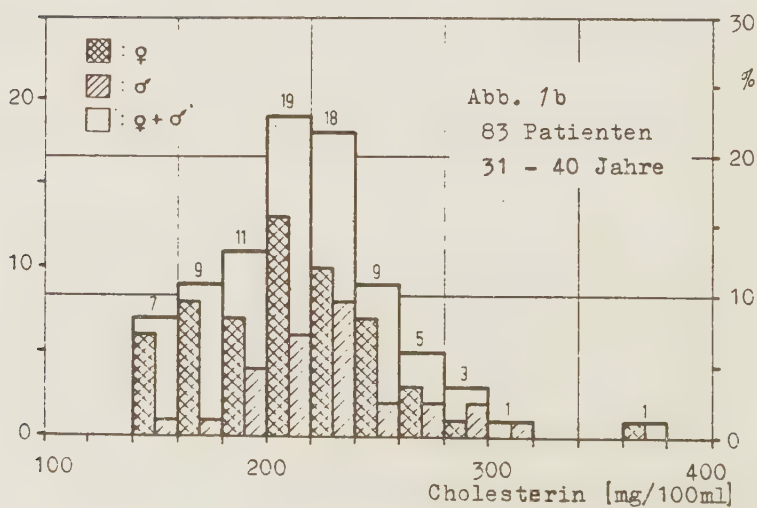
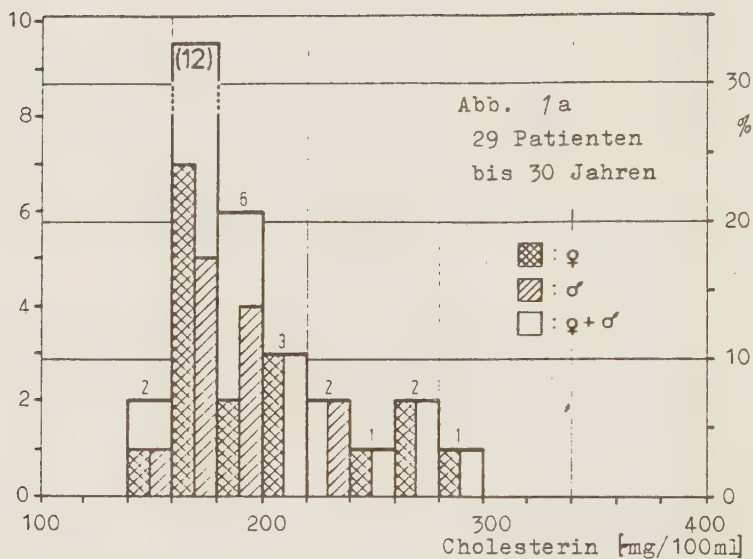
Verglichen mit Abb. 1 findet man in Abb. 2 (Kontrollgruppe) einen prozentual höheren Anteil grenzwertiger Cholesterinwerte, die Hypercholesterinämie tritt seltener auf.

Die nun folgenden Abb. 1a - d beschreiben die Cholesterinverteilung der 246 M.S.-Patienten nach Altersgruppen. In Abb. 1a sind 29 Patienten zwischen 15 und 30 Jahren dargestellt. Eine Hypocholesterinämie besteht hier nicht, zwei Werte liegen im unteren Grenzbereich zwischen 140 und 160 mg/100 ml; 23 Patienten, das sind 79,3 %, sind normwertig, wobei zu bemerken ist, daß 18 dieser 23 Patienten (78,3 %) zwischen 160 und 200 mg/100 ml liegen.

Im oberen Grenzbereich (240 - 260 mg/100 ml) findet sich ein Patient (4,3 %), erhöht sind drei Werte (13 %). Ein Wert über 300 mg/100 ml kommt hier nicht vor.

In der Gruppe der 31 - 40-Jährigen (insgesamt 83 Patienten - Abb. 1b) zeigt sich eine deutliche Erhöhung der Serumcholesterinkonzentration gegenüber der vorherigen Gruppe:

In 57 Fällen bestehen Normwerte (68,7 %), 84,2 % dieser Normalwerte liegen zwischen 180 und 240 mg/100 ml und da-



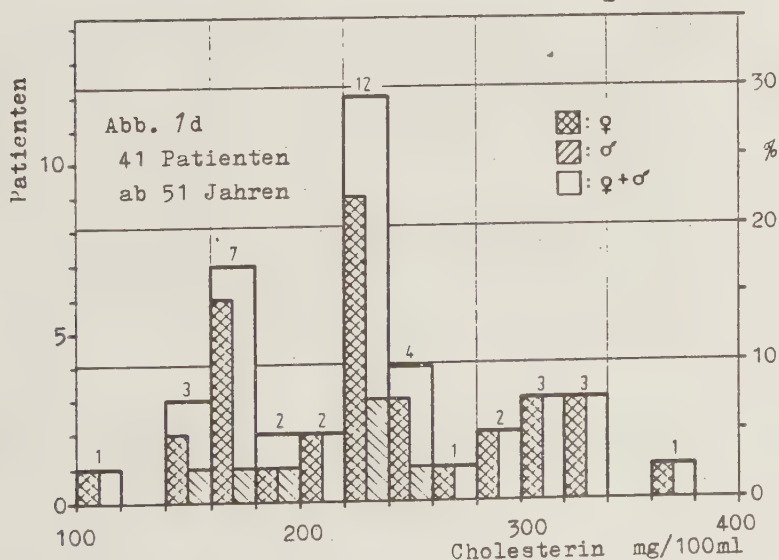
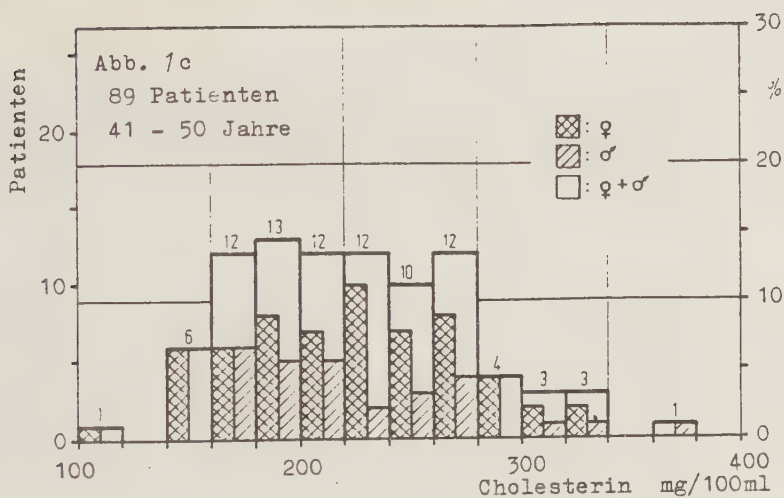


Abb. 1a-d: Serum-Cholesterinverteilung getrennt nach Alter und Geschlecht bei 242 MS-Patienten. Werte bei stationärer Aufnahme

mit klar höher als die Gruppe der 15 bis 30Jährigen. Niedrigere Werte (unter 140 mg/100 ml) kommen hier auch nicht vor, sieben Werte (8,4 %) liegen im unteren, neun Werte (10,8 %) im oberen Grenzbereich. Erhöht ist das Cholesterin bei zehn Patienten (12 %).

In Abb. 1c sind 89 Patienten zwischen 41 und 50 Jahren aufgeführt; die 49 normalwertigen Patienten (55 %) sind hier gleichmäßig zwischen 160 und 240 mg/100 ml verteilt. Eine Hypcholesterinämie besteht in einem einzigen Fall (unter 120 mg/100 ml); im unteren Grenzbereich liegen sechs Patienten (6,7 %), im oberen zehn (11,2 %), unter den 23 erhöhten Werten (25,8 %) liegen 12 Werte (52,1 %) zwischen 260 und 280 mg/100 ml.

Bei den 41 Patienten über 50 Jahren, in Abb. 1d dargestellt, sind unter den 23 Fällen mit normaler Cholesterinkonzentration (56,1 %) zwei Gipfel zu erkennen, nämlich zwischen 160 und 180 mg/100 ml und zwischen 220 und 240 mg/100 ml; 12 der 23 Normalwerte (= 52 %) liegen über 220 mg/100 ml, die restlichen 11 (= 47,8 %) zwischen 160 und 220 mg/100 ml. Die durchschnittliche Cholesterinkonzentration liegt hier gegenüber den jüngeren Gruppen wiederum etwas höher, vor allem bedingt durch den ebenfalls großen Prozentsatz erhöhter Werte, nämlich bei 10 von 43 Patienten, das entspricht 23,2 %.

Auch in dieser Gruppe besteht nur in einem Fall eine Hypcholesterinämie. In drei Fällen (7,3 %) liegt der Befund im unteren, in vier Fällen (9,7 %) im oberen Grenzbereich.

Zusammengefaßt besteht auch bei den M.S.-Patienten eine deutliche Altersabhängigkeit des Cholesterinspiegels. Auffallend hoch ist der Prozentsatz der erhöhten Cholesterinwerte bei den 41 - 50jährigen M.S.-Patienten (25,8 %) und den über 51jährigen (23,2 %).

Bezüglich der Geschlechtsabhängigkeit ist festzustellen, daß die insgesamt 49 erhöhten Cholesterinwerte 37 weiblichen (75,5 %) und nur 12 (24,5 %) männlichen Personen zuzuordnen sind. Unter den insgesamt 167 Cholesterinwerten bei Frauen sind mit 37 erhöhten Werten 22 % erhöht, unter den 75 Männern liegt mit 12 erhöhten Werten in 16 % eine Hypercholesterinämie vor.

b) Gesamtlipide

Bei 217 M.S.-Patienten (73 %) des gesamten untersuchten Krankenguts liegen Werte der Gesamtlipide bei stationärer Aufnahme vor. Ihre Verteilung im Serum ist in Abb. 3 dargestellt. Ihr Normalbereich beträgt 450 bis 1000 mg/100 ml. Wie die Abbildung zeigt, sind bei 204 Patienten (94 %) Normwerte gegeben, zwei Werte liegen unter 450 mg/100 ml; 11 Werte (5 %) sind mit einem Gesamtlipidspiegel über 1000 mg/100 ml erhöht.

Die Gipfelkonzentration liegt zwischen 650 und 750 mg/100 ml, sie wird von 80 Patienten (37 %) erreicht; bei 44 Patienten (20 %) sind Gesamtlipide zwischen 450 und 650 mg/100 ml zu vermerken, 80 Werte (37 %) sind zwischen 750 und 1000 mg/100 ml einzuordnen.

Kontrolluntersuchungen der Gesamtlipide nach mehrwöchiger stationärer Behandlung sind nur bei 45 Patienten vorhanden. Ihre Verteilung ist in Abb. 4 aufgeführt. Vergleicht man Abb. 3 und Abb. 4 so fällt auf, daß in Abb. 4 mehrere Gipfelkonzentrationen bestehen: zwischen 600 und 750 mg/100 ml, 750 und 800 mg/100 ml und zwischen 850 und 900 mg/100 ml. Ein erhöhter Gesamtlipidwert ist nur in einem einzigen Fall festzustellen; Werte unter 450 mg/100 ml liegen nicht vor. Somit sind bei der Kontrollgruppe in 98 % Normwerte der Gesamtlipide festzuhalten. Obzwar ein direkter Vergleich beider Gruppen wegen erheblich unterschiedlicher Anzahl von Patienten nicht möglich ist, so scheint sich doch abzuzeichnen, daß der Prozentsatz erhöhter bzw. niedriger Gesamtlipide sehr gering bei M.S.-Patienten ist.

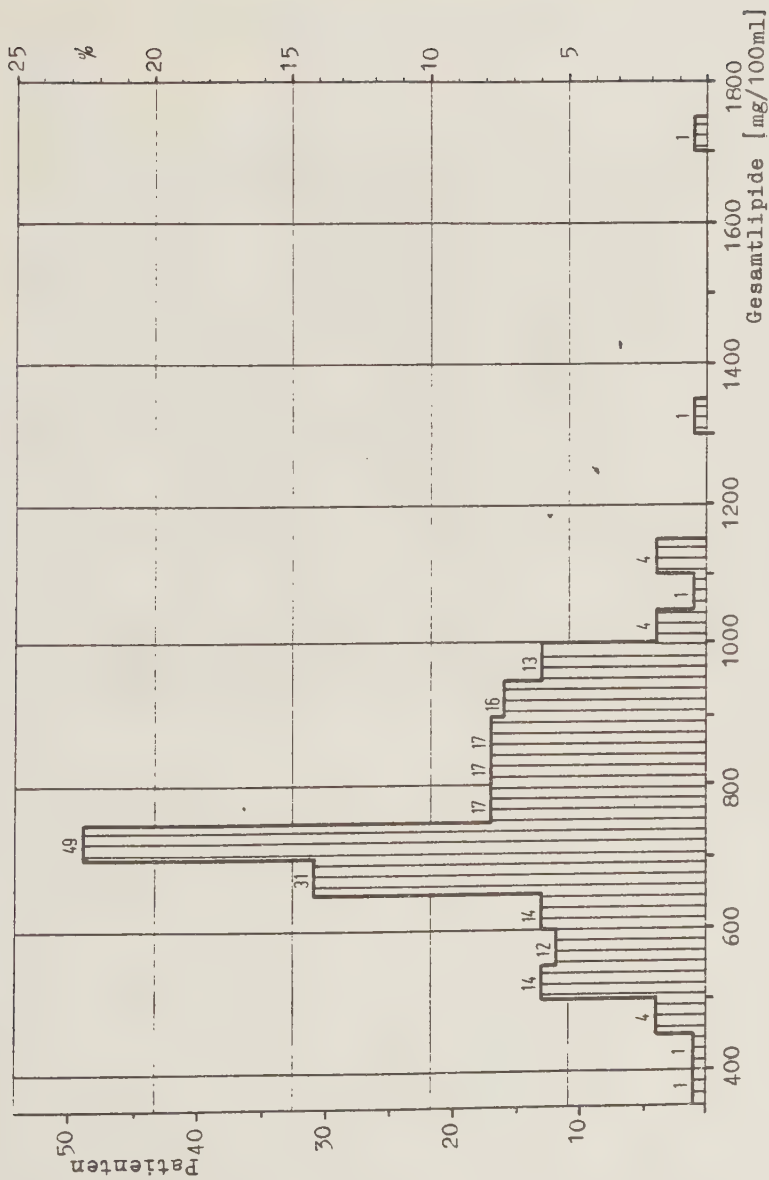


Abb. 3: Verteilung der Gesamtlipide im Serum bei 217 MS-Patienten. Werte bei stationärer Aufnahme

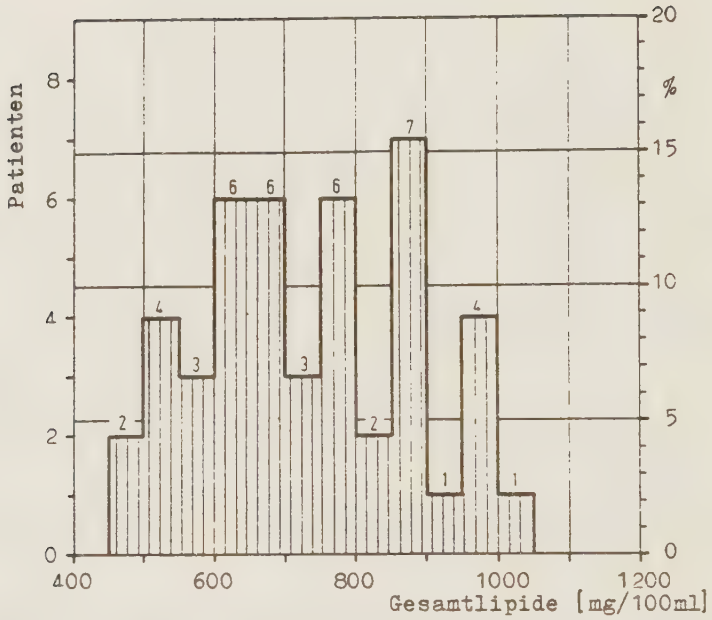
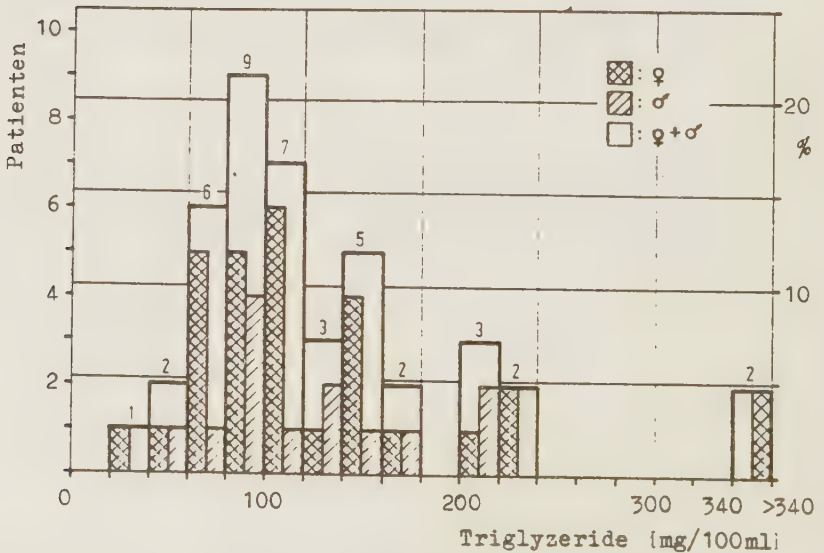
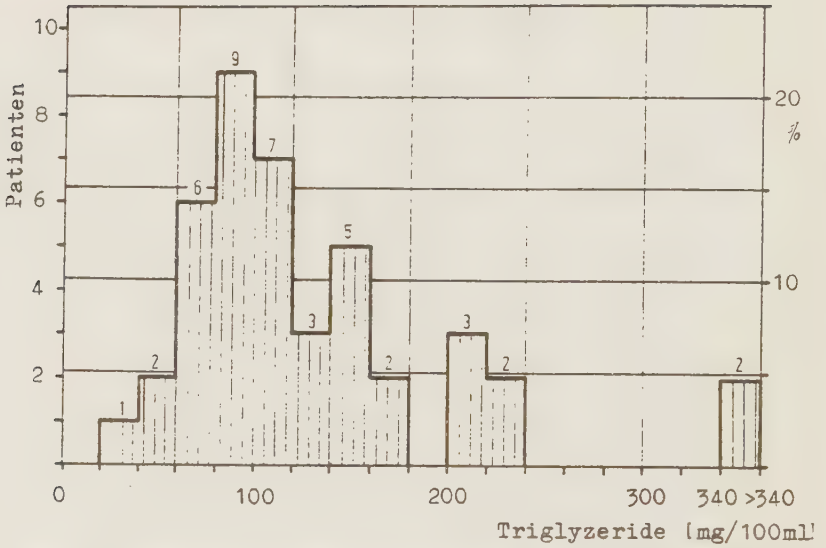


Abb. 4: Gesamtlipidverteilung im Serum bei 45 MS-Patienten. Kontrollwerte nach mehrwöchiger stationärer Behandlung

c) Triglyzeride

Es muß vorweg darauf hingewiesen werden, daß bei den hier untersuchten Patienten die Serumtriglyzeride noch nicht routinemäßig bestimmt wurden. Somit steht auch nur eine begrenzte Anzahl, insgesamt 42 Patienten, zur Auswertung zur Verfügung. Die Serumtriglyzeridverteilung ist in Abb. 5 und 6 dargestellt. Gemäß der enzymatischen Bestimmung nach EGGSTEIN und KREUTZ (1966) wird der Normbereich zwischen 74 und 221 mg/100 ml angegeben. Die beiden Abbildungen zeigen, daß die Triglyzeridkonzentrationen zwischen 20 und 240 mg/100 ml verteilt sind, lediglich zwei Werte liegen über 340 mg/100 ml; drei Werte liegen mit Werten unter 60 mg/100 ml sehr niedrig. Zwischen 60 und 140 mg/100 ml ist die Hauptgruppe, nämlich 25 aus dem Gesamtkollektiv von 42 Patienten, das entspricht 60 %. Innerhalb des oben angegebenen Normbereiches sind 35 Patienten (83 %) zu finden. Bei vier Patienten (10 %) liegt eine Hypertriglyzeridämie vor.

Die Abb. 6 zeigt die Serumtriglyzeridverteilung getrennt nach Geschlecht. Bedenkt man, daß von den 42 Patienten 27 Frauen und nur 15 Männer sind, so ergeben sich keine gewichtigen geschlechtsspezifischen Unterschiede.



2. LEBERTYPISCH - ENZYME

a) Serum-glutamat-oxalacetat-transaminase (SGOT)

In Abb. 7 ist die Verteilung der Serum-glutamat-oxalacetat-transaminase dargestellt. Es ist auffällig, daß lediglich sechs (2 %) von 294 Werten über 30 mU/ml liegen und somit deutlich erhöht sind, während 253 Patienten (86 %) im Normbereich zwischen 2 und 14 mU/ml zu finden sind. 45 Patienten (15 %) liegen mit Werten zwischen 2 und 6 mU/ml im unteren Normbereich, 53 Patienten (18 %) im oberen. Mit 155 beobachteten Fällen (53 %) zwischen 6 und 10 mU/ml nimmt dieser mittlere Normbereich die absolute Mehrheit ein. Unter den gering erhöhten SGOT-Werten zwischen 14 und 30 mU/ml - insgesamt 33 (11 %) - sind allein 20 (7 %) mit einer Konzentration von 14 bis 16 mU/ml unmittelbar über der Normgrenze. Bei 16 Patienten (5 %) beträgt die SGOT-Konzentration 16 bis 30 mU/ml.

In Abb. 8 sind 83 Kontrollwerte nach mehrwöchiger stationärer Behandlung zusammengestellt. Als deutlich erhöht setzen sich hier vier Werte (5 %) ab. Die übrigen 79 Patienten (95 %) liegen im Bereich von 2 bis 18 mU/ml, wobei sieben Patienten (8 %) knapp über der Normgrenze anzutreffen sind.

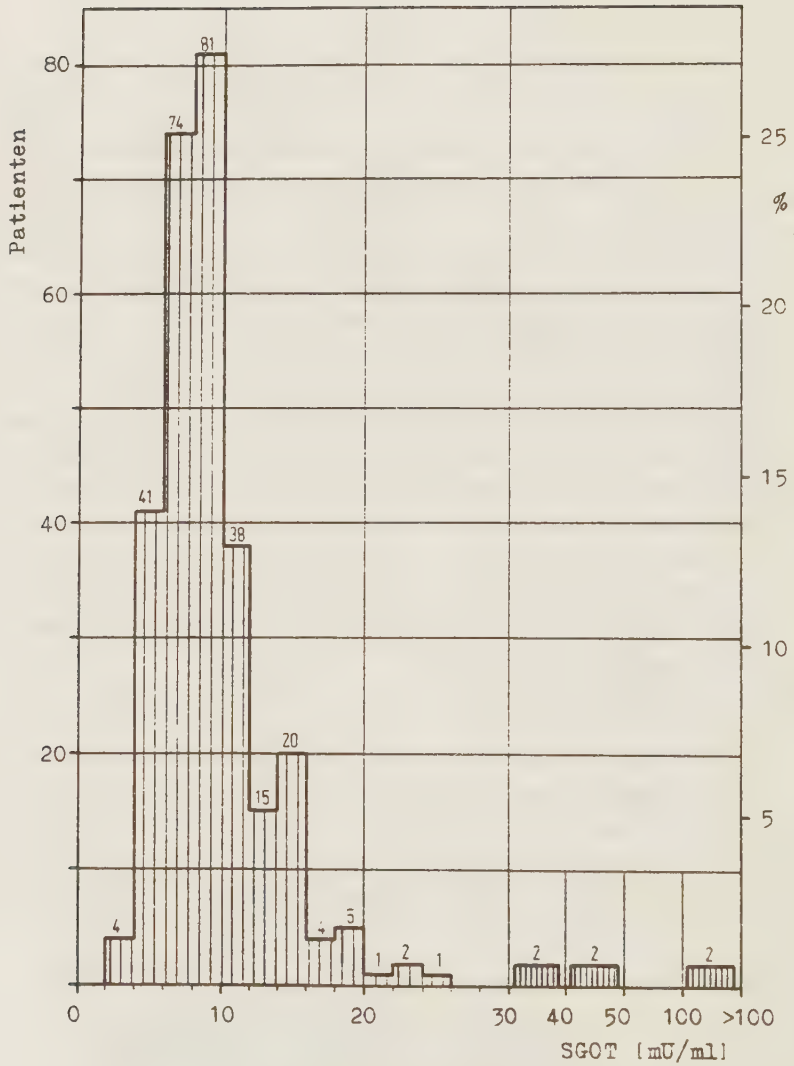


Abb. 7: SGOT-Verteilung von 294 MS-Patienten.
Werte bei stationärer Aufnahme

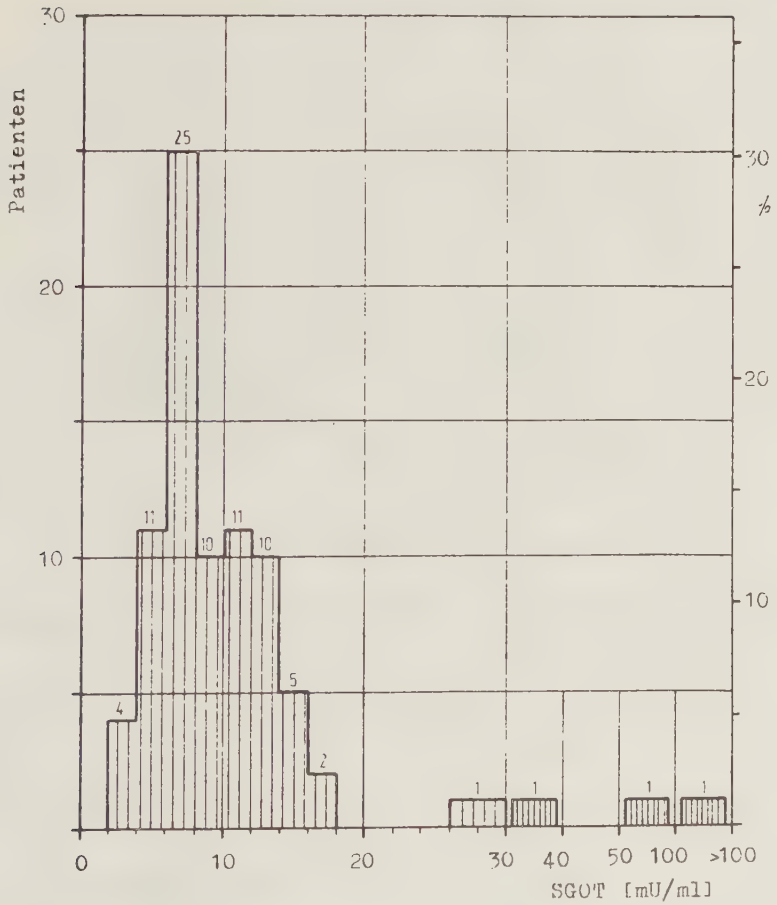


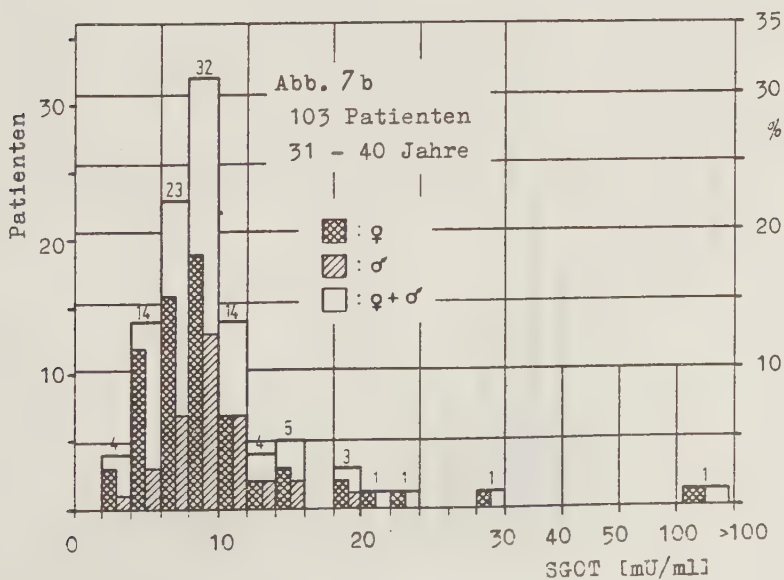
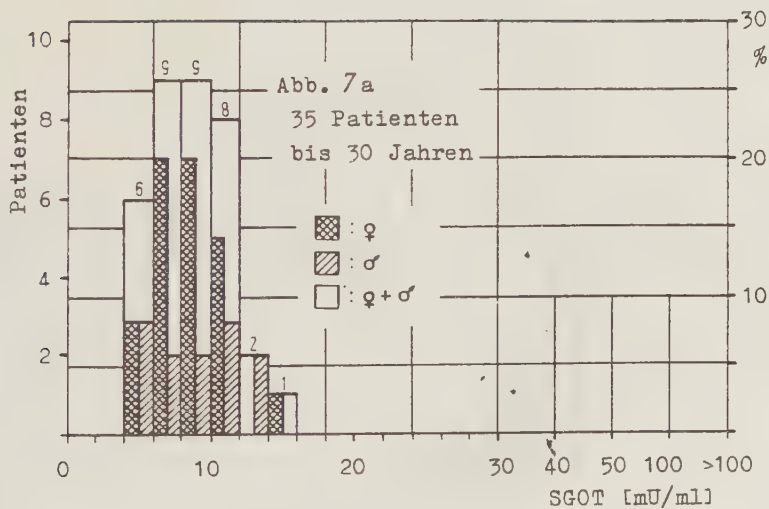
Abb. 8: SGOT-Verteilung bei 83 MS-Patienten.
Kontrollwerte nach mehrwöchiger
stationärer Behandlung

Die Abb. 7a bis d zeigen die Altersverteilung der SGOT-konzentration in vier Gruppen. Es ist festzustellen, daß in allen Altersgruppen die Gipfelkonzentrationen zwischen 6 und 10 mU/ml anzutreffen sind: 18 Fälle (56 %) von 35 Patienten in Abb. a, 55 Fälle (53 %) von 103 Patienten in Abb. b, 53 Fälle (52 %) von 101 Patienten in Abb. c, sowie 29 Fälle (53 %) von 55 Patienten in Abb. d.

Eine signifikante Altersabhängigkeit läßt sich darin nicht erkennen, jedoch nimmt mit ansteigendem Alter der prozentuale Anteil der erhöhten SGOT-Werte gering zu.

Wenn man die in Abb. 7a bis d ebenfalls dargestellte Geschlechtsverteilung der SGOT untersucht, fällt auf, daß unter der geringen Zahl deutlich erhöhter Werte in allen Altersgruppen nur Frauen zu finden sind.

Im Übrigen ist kein geschlechtsspezifischer Unterschied erkennbar.



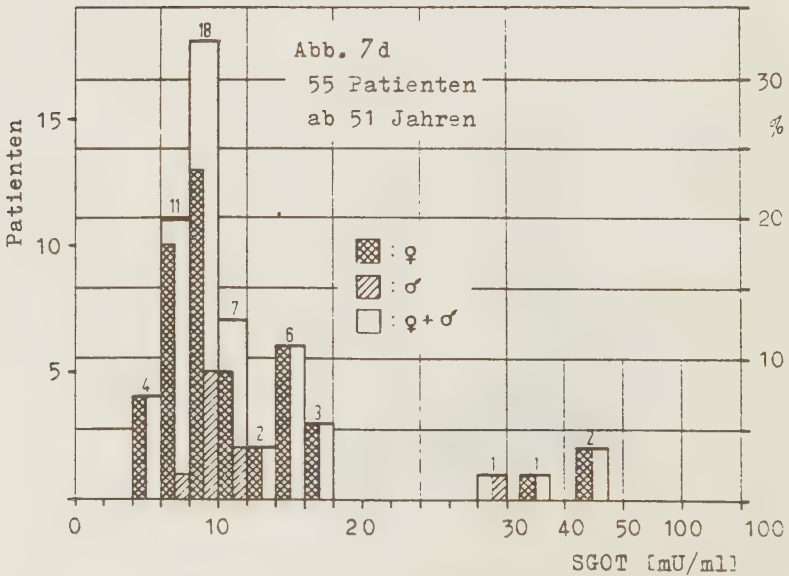
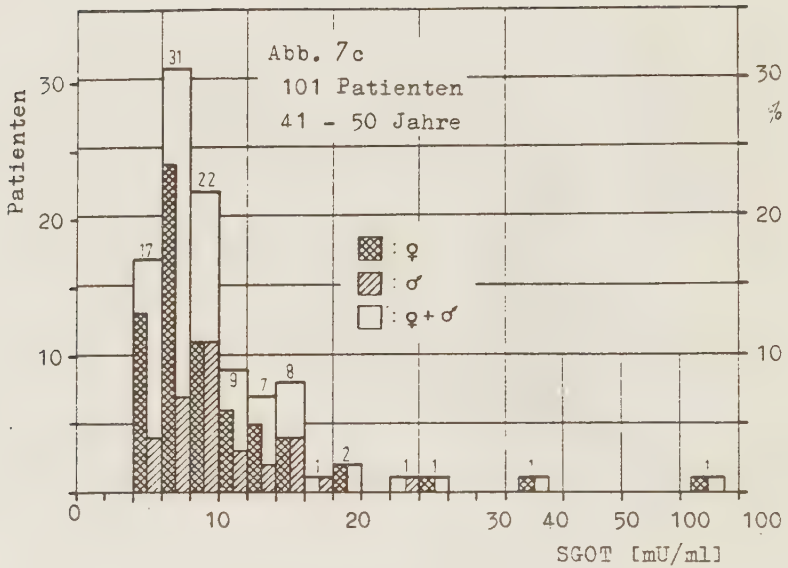


Abb. 7a-d: SGOT-Verteilung von 294 MS-Patienten
getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht

b) Serum-glutamat-pyruvat-
transaminase (SGPT)

Abb. 9 zeigt die Verteilung der Serum-glutamat-pyruvat-transaminase im Serum von 291 Patienten. Mit 240 der insgesamt 291 vorliegenden Werte sind 82,5 % im Normbereich, ein deutlicher Gipfel in der Verteilung liegt zwischen 6 und 8 mU/ml, in diesem Bereich sind bereits 73 Patienten vorhanden, das sind 25 % der 291 M.S.-Patienten. Oberhalb der Norm sind 51 Werte zu finden (17,5 %), wovon allerdings nur neun Fälle (3 %) mit einem SGPT-Wert von über 30 mU/ml deutlich erhöht sind, in 42 Fällen (14,4 %) ist nur eine geringe Erhöhung der SGPT festzustellen.

Zum Vergleich ist in Abb. 10 die Kontrollgruppe, die nur 82 M.S.-Patienten beinhaltet, gegenübergestellt. Dabei handelt es sich um Kontrollwerte bei 82 M.S.-Patienten nach mehrwöchiger stationärer Behandlung.

Ein wesentlicher Unterschied zum Kollektiv der 291 Patienten, deren Werte bei Aufnahme erhoben wurden, ist nicht zu erkennen.

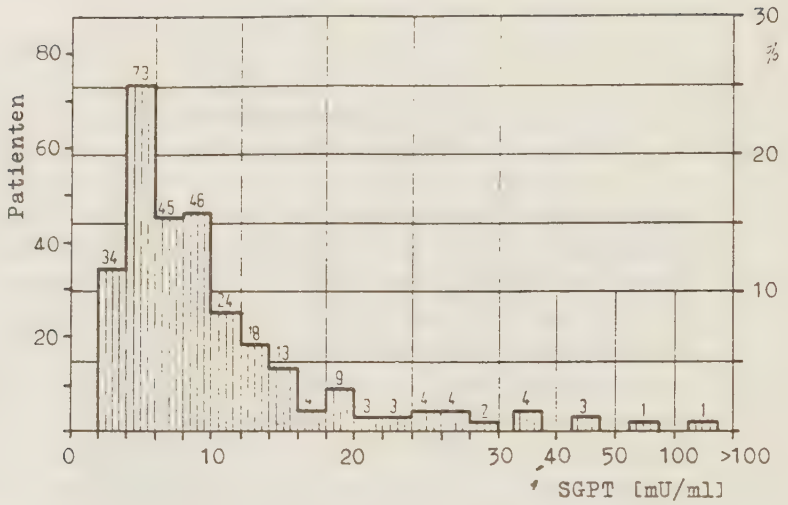


Abb. 9: SGPT-Verteilung von 291 MS-Patienten.
Werte bei stationärer Aufnahme

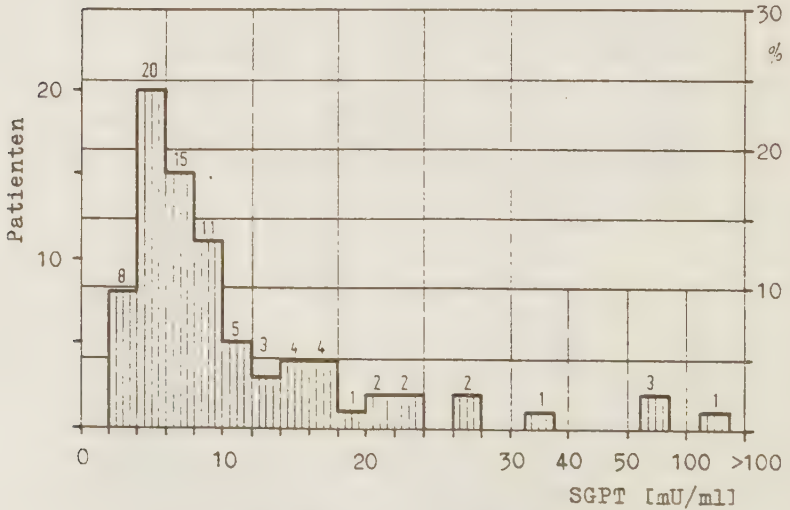


Abb. 10: SGPT-Verteilung von 82 MS-Patienten.
Kontrollwerte nach mehrwöchiger
stationärer Behandlung

3. KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

Blutzucker

Als weiterer Stoffwechselformparameter wurde die Verteilung des Blutzuckers (BZ) bei M.S.-Kranken untersucht (Abb. 11a - c). Nachdem bei der Überwiegenden Mehrzahl der Patienten kein vollständiges BZ-Tagesprofil, bestehend aus drei BZ-Untersuchungen am selben Tag (10.00 Uhr, 13.00 Uhr, 15.30 Uhr) vorliegt, sondern nur ein bzw. zwei Werte, ergibt sich eine sehr unterschiedliche Anzahl von Patienten in den drei Gruppen. Die drei graphischen Darstellungen des BZ müssen daher getrennt voneinander beurteilt werden.

In Abb. 11a ist die Verteilung der um 10.00 Uhr bestimmten BZ-Werte bei 174 Patienten aufgezeichnet. Die Werte liegen zwischen 50 und 190 mg/100 ml. Bei einem Normalbereich von 80 bis 120 mg/100 ml haben 104 Patienten (60 %) einen normalen Blutzucker, 38 Patienten (22 %) liegen unter 80 mg/100 ml, 32 (18 %) zeigen mit Werten über 120 mg/100 ml eine diabetische Stoffwechsellaage.

Die BZ-Verteilung der Werte von 13.00 Uhr (Abb. 11b) zeigt schon auf den ersten Blick eine deutliche Zunahme erhöhter BZ-Werte. Im Normbereich liegen 140 (60 %) von 234 bestimmten Werten, 13 Werte (5,6 %) zeigen einen niedrigen BZ-Spiegel, in 81 Fällen (35 %) sind Werte über 120 mg/100 ml festzustellen.

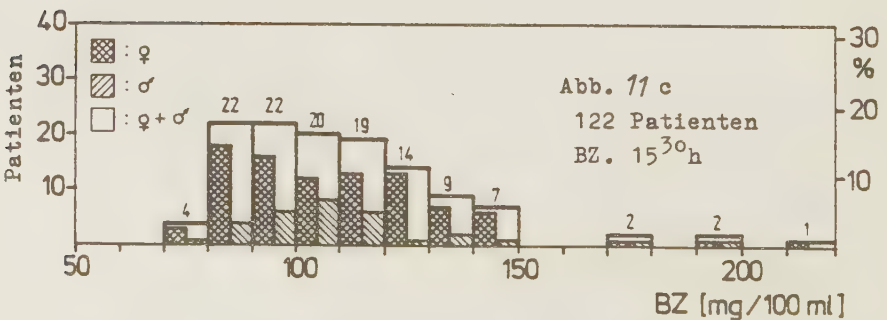
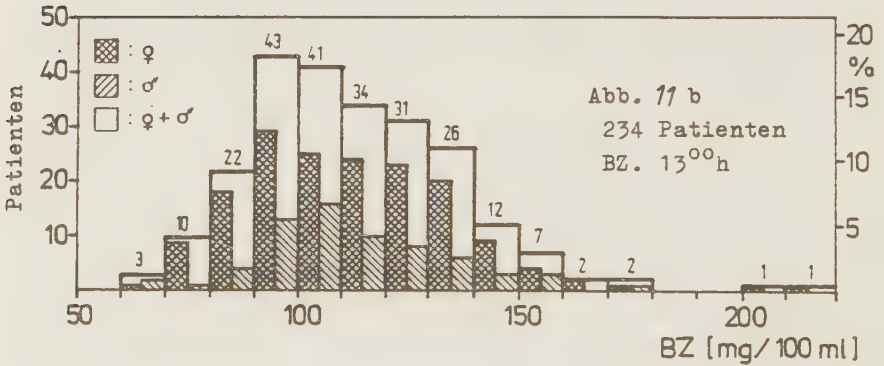
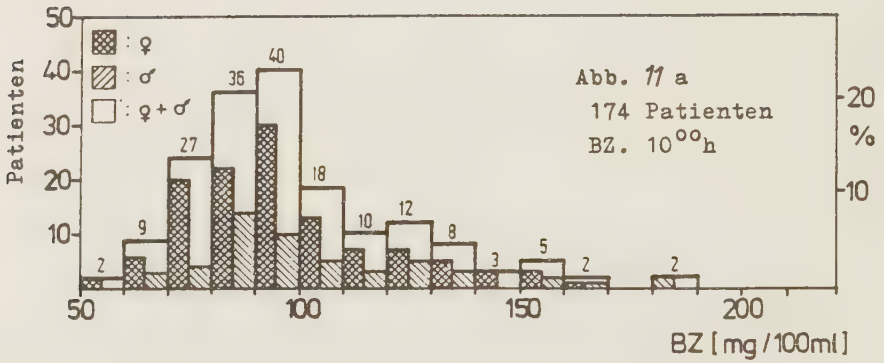


Abb. 11 a-c: Blutzuckerverteilung im Tagesprofil
(10⁰⁰h, 13⁰⁰h, 15³⁰h) bei MS-Patienten

Die 15.30 Uhr BZ-Werte sind bei 122 Patienten in Abb. 11c dargestellt. 83 Patienten (68 %) weisen BZ-Werte zwischen 80 und 120 mg/100 ml auf, vier Patienten (3,3 %) sind unterhalb, 35 Patienten (28,7 %) oberhalb der Norm.

In allen drei Abbildungen fällt auf, daß keine sehr hohen BZ-Werte vorliegen. Die höchsten gemessenen Werte sind unter 220 mg/100 ml. Schon Werte über 150 mg/100 ml sind nur noch in relativ geringem Prozentsatz anzutreffen, in Abb. 11a (BZ 10.00 Uhr) in neun Fällen (5,1 %), in Abb. 11b (BZ 13.00 Uhr) in 13 Fällen (5,6 %) und in Abb. 11c (BZ 15.30 Uhr) in fünf Fällen (4,1 %).

4. H A R N S Ä U R E

Von 296 untersuchten M.S.-Patienten lagen die Serumharnsäurewerte bei 211 Patienten vor. Die 211 Werte wurden zunächst für das Gesamtkollektiv in Abb. 12 und sodann in Altersgruppen und nach Geschlecht getrennt (Abb. 12a - d) in Histogrammen dargestellt. Als Norm galten bei den Frauen Werte bis 6 mg%, bei den Männern bis 7 mg%.

Wie aus Abb. 12 ersichtlich, verteilen sich die Werte aller M.S.-Patienten zwischen 2 mg% und 8,5 mg%; in einem einzigen Fall kam ein Wert über 10 mg% vor (hier nicht aufgeführt). Legt man die obere Normgrenze bei Frauen bei 6 mg% und bei Männern bei 7 mg% an, so finden sich bei 36 Patienten erhöhte Harnsäurewerte, bei 175 Normwerte. Am häufigsten liegen die Werte zwischen 3,5 mg% und 6,5 mg%. Dies ist bei insgesamt 158 Patienten der Fall. 21 M.S.-Patienten mit Werten zwischen 2 mg% und 3,5 mg% kann man als hypouricämisch einstufen.

Demnach liegt bei 17 % (= 36 Patienten) der auf Harnsäure untersuchten M.S.-Patienten eine Hyperuricämie vor. 83,4 % (= 175 Patienten) zeigen Normalwerte; bei knapp 10 % (= 21 Patienten) der Normalwertigen bestehen niedrige Harnsäurewerte.

In Abb. 12a - d sind die einzelnen Altersgruppen dargestellt; sie sind unterteilt in die Klassen bis 30 Jahre, 31 - 40 Jahre, 41 - 50 Jahre und über 51 Jahre. Berück-

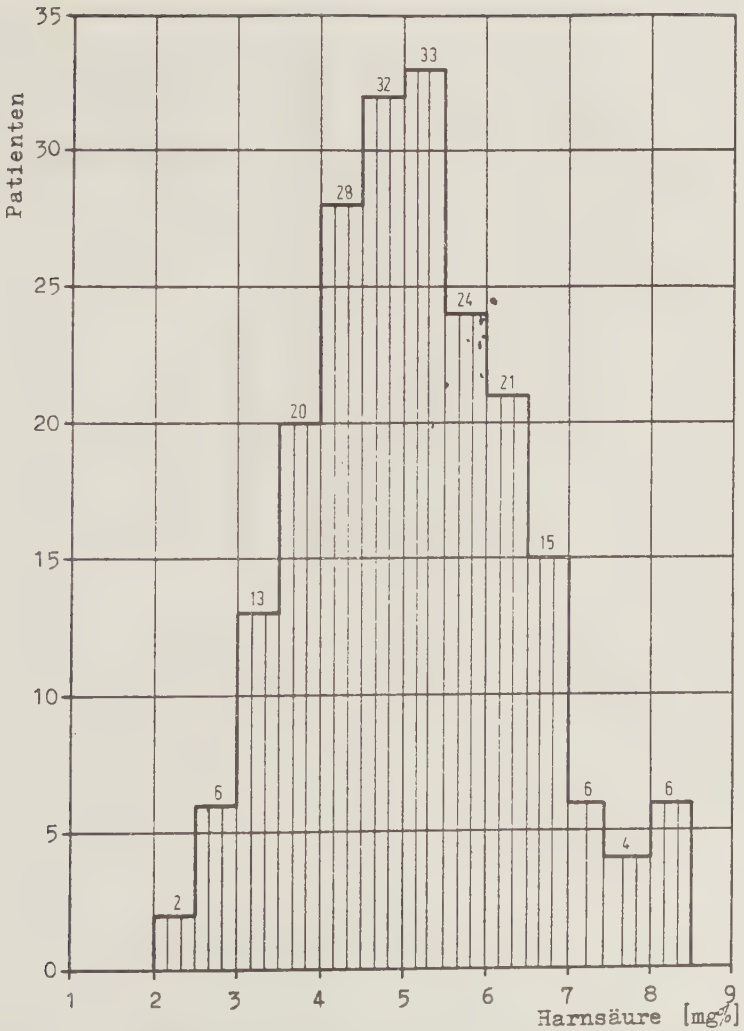


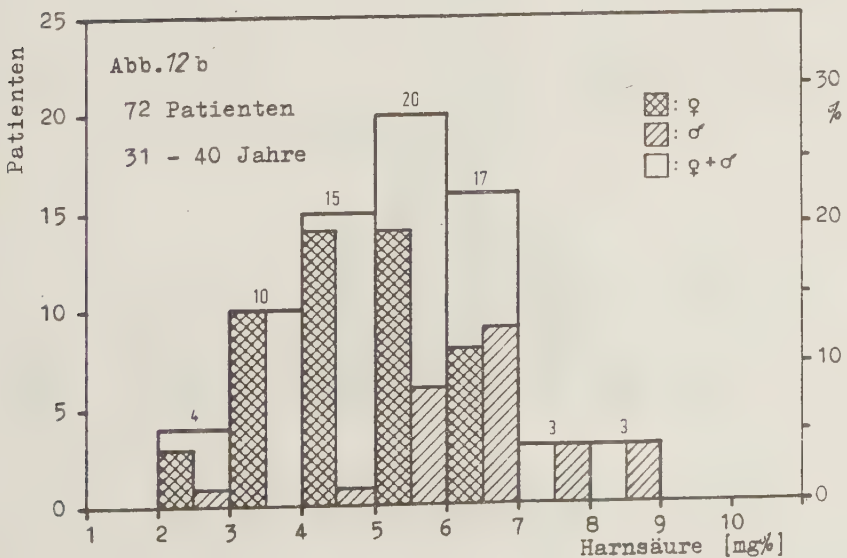
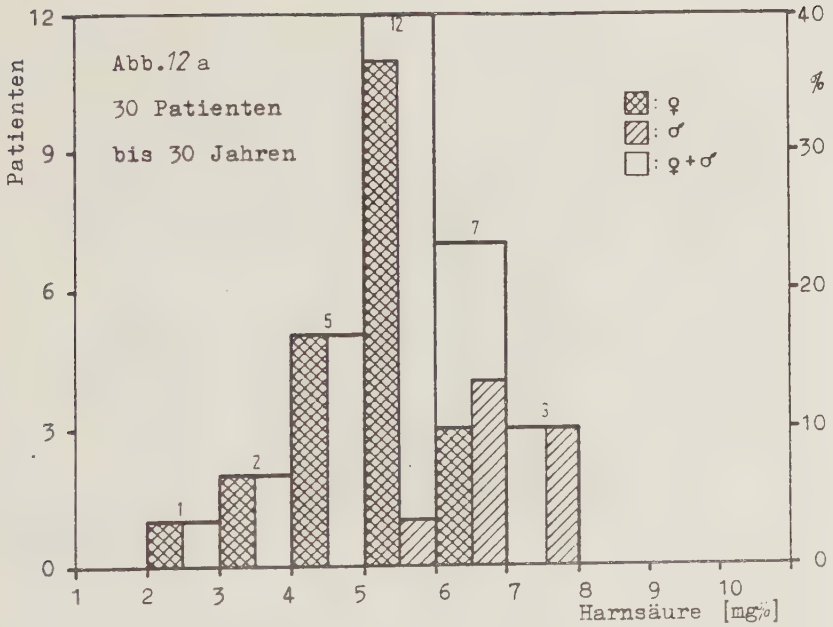
Abb.12: Harnsäureverteilung bei n=211 MS-Patienten

sichtigt man auch das Geschlecht, so finden sich bei den 30 Patienten in der Gruppe bis 30 Jahre insgesamt 20 % (= 6 Patienten) erhöhte Werte, unter den weiblichen Personen 13,6 %, unter den männlichen 3,7 %. Auffällig ist, daß in dem Bereich zwischen 2 mg% und 5 mg% nur Frauen vertreten sind, während die Männer erst bei höheren Harnsäurespiegeln, nämlich über 5 mg% zu finden sind.

In der Altersgruppe 31 bis 40 Jahre sind 72 Patienten, 49 Frauen und 23 Männer. Insgesamt liegen 14 erhöhte Werte vor, d.h. 19,4 %. Bei den Frauen sind mit 8 Fällen 16,3 % erhöht, bei den Männern mit 6 Fällen 26,0 %. Auch hier fällt in der Verteilung auf, daß unter 5 mg% nur zwei männliche Personen sind, während die übrigen 21 zwischen 5 mg% und 9 mg% verteilt sind.

Von 67 Patienten zwischen 41 und 50 Jahren sind 39 Frauen und 28 Männer. Insgesamt ist bei 5,9 % (= 4 Patienten) eine Hyperuricämie festzustellen, bei den Frauen sind es 7,7 %, bei den Männern 3,5 %. Ein hoher Prozentsatz, nämlich 25 %, der männlichen Personen liegen mit Werten zwischen 6 mg% und 7 mg% im oberen Normbereich. In dieser Altersgruppe ist kein eindeutiges geschlechtsspezifisches Verteilungsmuster erkennbar.

Dies ist hingegen in der letzten Gruppe - der Patienten über 51 Jahre - wieder der Fall. Der niedrigste Wert bei den Männern liegt hier über 4 mg%, bei den Frauen bei 2 mg%. Von insgesamt 43 Personen dieses Kollektivs sind 33 weiblich, 10 männlich. 10 Personen zeigen hier erhöhte Werte, das entspricht 23,2 %. Unter den Frauen sind 24,2 % mit Hyperurikämie, unter den Männern 20 %.



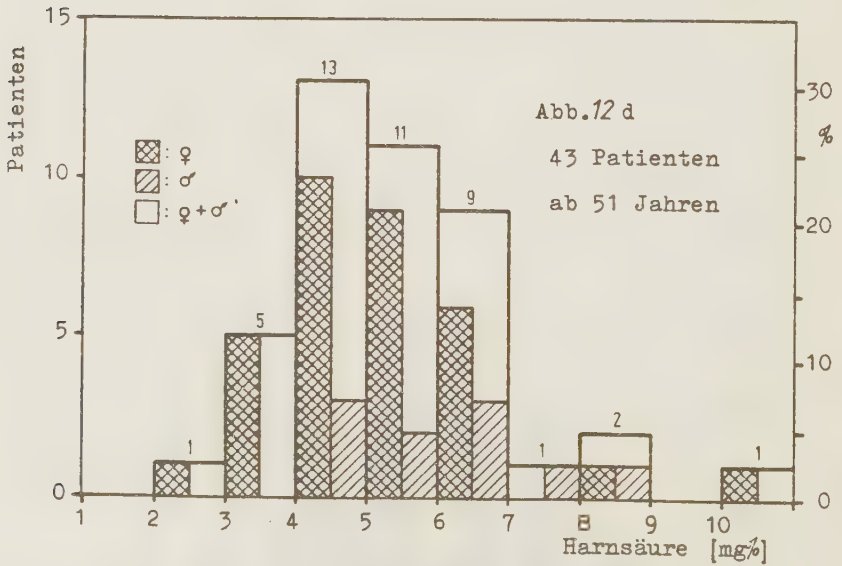
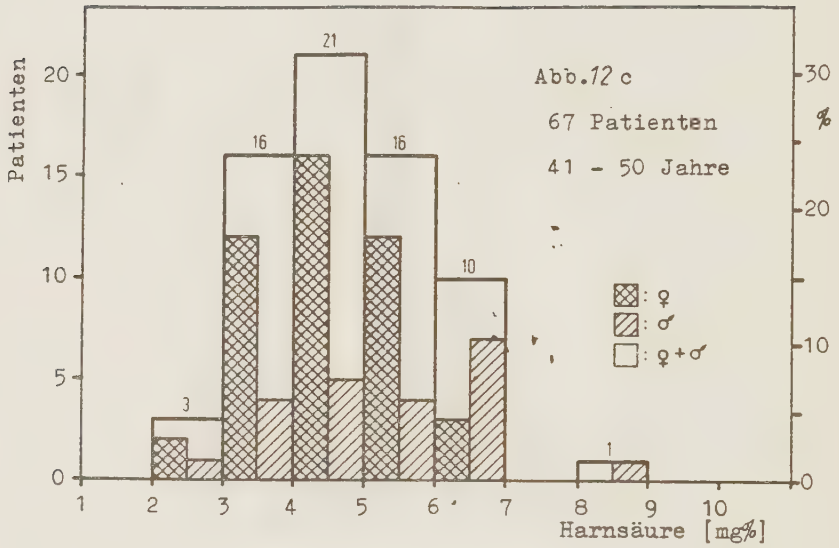


Abb.12 a-d: Harnsäureverteilung in Beziehung
zum Alter und Geschlecht bei
212 MS-Patienten

Analysiert man die 36 erhöhten Harnsäurewerte und setzt sie in Beziehung zu anderen Begleitkrankheiten (Abb. 13) zeigt sich, daß bei 44 % (= 16 Patienten) gleichzeitig eine Kreatininerhöhung vorliegt, wobei als oberer Normwert für männliche Patienten 1,2 mg%, für weibliche Patienten 1,0 mg% zugrundegelegt wird.

In 36 % (= 13 Patienten) besteht ein chronischer Harnwegsinfekt bei den Patienten mit Hyperuricämie. Fast ebenso häufig - in jeweils 33 % (= je 12 Patienten) findet sich Übergewicht, Hepatopathie (klinisch anamnestisch oder laborchemisch nachgewiesen) und Hyperlipidämie bei erhöhter Serumharnsäure.

41,6 % (= 15 Patienten) erhöhte Harnsäurewerte sind bei Patienten festzustellen, die mit Corticosteroiden behandelt wurden, während 20 % (= 7 Patienten) der hyperuricämischen Patienten bei Azathioprinbehandlung und nur 16,6 % (= 6 Patienten) bei gleichzeitiger Corticosteroid- und Azathioprinbehandlung zu finden sind.

In sieben der 36 Fälle von Hyperuricämie besteht ein Diabetes mellitus, das entspricht 19,4 %, in fünf Fällen liegt Untergewicht vor, das sind 13,8 %.

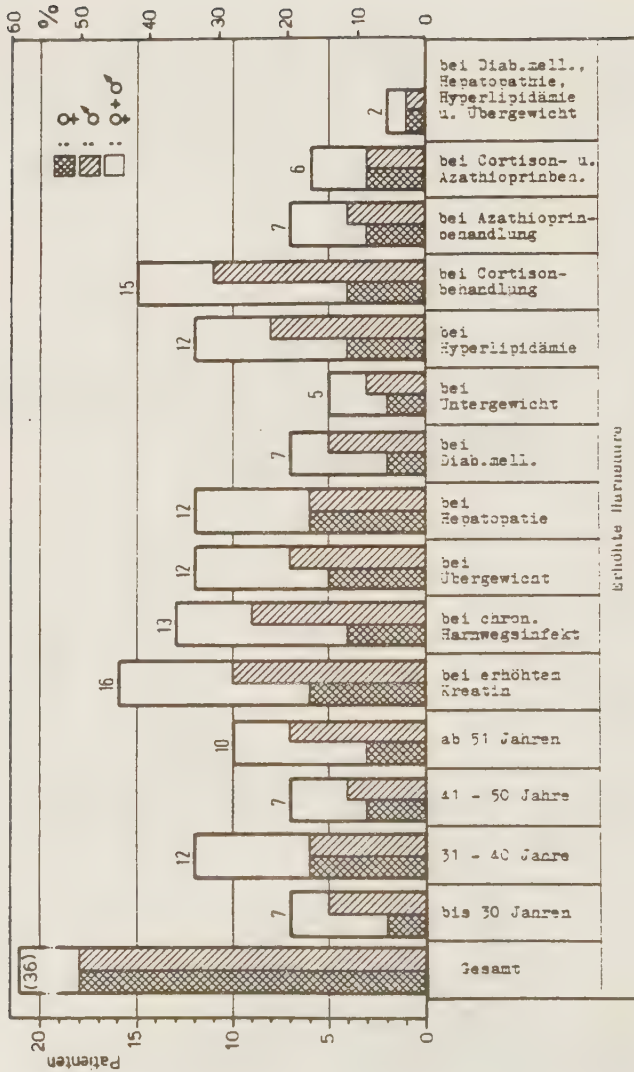


Abb. 13: Erhöhte Harnsäure-Werte von 36 MS-Patienten in Beziehung zum Alter, Geschlecht, anderen Begleitkrankheiten und Therapie

5. SCHILLINGTEST

In dem hier vorliegenden Krankengut ist bei 205 (63 %) von 296 Patienten ein Schillingtest durchgeführt worden. Die prozentuale Ausscheidung von radioaktivem Vitamin B₁₂ ist in Abb. 14 dargestellt. Als sicher pathologisch gilt der Bereich unter 5 %, fraglich pathologisch ist die Ausscheidung zwischen 5 % und 10 %, als normal wird eine höhere Ausscheidung als 10 % angesehen.

Es liegt nach Abb. 14 in 22 (10,7 %) von 205 Fällen ein sicher pathologischer Schillingtest vor, nachdem die Ausscheidung unter 5 % liegt. Bei 45 Patienten (22 %) ist der Schillingtest zwischen 5 % und 10 % fraglich pathologisch.

Bemerkenswert erscheint, daß in der nächstfolgenden prozentualen Abstufung, nämlich zwischen 10 % und 15 % der größte Anteil der 205 M.S.-Patienten zu finden ist (62 Fälle = 30 %).

Zwischen 15 % und 20 % Ausscheidung sind noch 42 Fälle (20 %), zwischen 20 % und 25 % noch 22 (11 %), über 25 % Ausscheidung haben nur noch 12 Patienten (6 %).

Faßt man die Gruppen mit sicher pathologischem und fraglich pathologischem Schillingtest (bis 10 % Ausscheidung) zusammen, so kann man bei 67 Patienten (33 %) eine Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung annehmen.



0-5%: sicher pathologisch

5-10%: fraglich pathologisch

Abb. 14: Prozentuale Ausscheidung von radioaktivem Vitamin B-12 im 24-Stunden-Harn bei 205 MS-Patienten

Die in Abb. 14 ebenfalls dargestellte Geschlechtstrennung zeigt folgende Ergebnisse: Von 205 M.S.-Patienten sind 128 Frauen und 77 Männer. Sicher pathologisch ist der Schillingtest bei den Frauen in 12 Fällen (9,4 %), bei den Männern in 10 Fällen (13 %), fraglich pathologisch bei den Frauen in 33 Fällen (26 %), bei den männlichen Patienten in 12 Fällen (16 %). Zwischen 10 % und 15 % Ausscheidung haben 38 der weiblichen Patienten (30 %) und 24 Patienten männlichen Geschlechts (31 %). Über 15 % Ausscheidung zeigen 57 der weiblichen Patienten (45 %) und 31 der männlichen Patienten (40 %). Eine signifikante Geschlechtsdifferenz ist daraus nicht abzuleiten.

V. COMPUTERGESTÜTZTE ANALYSEN

1. FETTSTOFFWECHSEL-PARAMETER

Bei der computergestützten Datenauswertung, wobei Stoffwechselparameter mit dem Programm SYSTAB in Form von Kontingenztafeln den Basismerkmalen Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Schillingtest gegenübergestellt wurden, fanden wir unter Berücksichtigung aller 296 untersuchten M.S.-Patienten (also auch derer, bei denen keine entsprechenden Laborwerte vorlagen) noch folgende Ergebnisse.

Bestätigt wird durch die EDV die Beobachtung, daß bei M.S.-Kranken ein auffällig hoher Prozentsatz erhöhter Cholesterinwerte besteht, wobei hier 200 plus Lebensalter als obere Normgrenze angesehen wird. Unter Mitberücksichtigung der 18 % fehlender Angaben findet man in 23,3 % eine Hypercholesterinämie, ohne Berücksichtigung dieser 18 % in 28,4 %.

Die Altersabhängigkeit des Cholesterinspiegels wird in dem (mit zunehmendem Alter) kontinuierlich ansteigenden Mittelwert dokumentiert. Bei einem Gesamtmittelwert des Cholesterins von 218 mg/100 ml bei 243 M.S.-Patienten liegt der Mittelwert bei den 15 - 30-Jährigen mit 194 mg/100 ml am niedrigsten, steigt bei den 31 - 40-Jährigen auf 215 mg/100 ml, bei den 41 - 50-Jährigen auf 223 mg/100 ml und bei den 51 - 60-Jährigen auf 236 mg/100 ml weiter an. Bemerkenswert erscheint, daß sich bei den 61 - 70-jährigen M.S.-Patienten diese ansteigende Tendenz nicht fortsetzt, ihr Mittelwert fällt zurück auf 201 mg/100 ml.

Allerdings ist die Aussagekraft in dieser letzten Gruppe bei einer vollen Stichprobe von 10 Patienten sehr gering.

Die Altersabhängigkeit ist beim χ^2 -Test ($\chi^2 = 37,98$) auf dem 1 % Niveau signifikant.

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind in dem untersuchten Krankengut hinsichtlich des Cholesterins nicht zu erkennen.

Eine leicht ansteigende Tendenz des Cholesterinspiegels ist auch mit zunehmender Krankheitsdauer festzustellen. Bei den Patienten, deren Krankheitsdauer zwischen ein und fünf Jahren liegt, beträgt der Mittelwert 208 mg/100 ml und steigt kontinuierlich an bis 227 mg/100 ml bei denen, die bereits über 15 Jahre an M.S. erkrankt sind.

Während jedoch mit zunehmendem Alter auch der Prozentsatz erhöhter Cholesterinwerte steigt, ist die längere Krankheitsdauer nicht mit einem prozentualen Anstieg der Hypercholesterinämie verbunden. Bei $p < 0,05$ besteht keine Signifikanz.

Die Vorbehandlung mit Cortison, Azathioprin bzw. beides kombiniert läßt bei den 111 untersuchten Patienten keinen signifikanten Einfluß auf den Cholesterinspiegel erkennen ($p < 0,05$).

Stellt man das standardisierte Serumcholesterin dem Schillingtest gegenüber, so zeigt sich, daß von 18 Patienten mit pathologischem Schillingtest sieben (40 %) und von den 46 Patienten mit fraglich pathologischem Schillingtest 12 (26,1 %) Cholesterinwerte über 200 mg/100 ml aufweisen, während bei den 126 Patienten mit normalem Schillingtest nur 24 (19 %) einen hohen Cholesterinspiegel haben.

In Anbetracht des hohen Prozentsatzes fehlender Angaben, ist ein signifikanter Unterschied auch beim Schillingtest nicht herzustellen.

Die elektronische Auswertung der Gesamtlipide gibt mit dem Alter ansteigende Mittelwerte. Der Gesamtmittelwert aller 217 Gesamtlipidwerte ist 757 mg/100 ml. In der Gruppe der 15 - 30jährigen M.S.-Patienten beträgt der Mittelwert 582 mg/100 ml; er steigt kontinuierlich bis auf 976 mg/100 ml bei den Über 60jährigen.

Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Gesamtlipiden besteht allerdings nur bei den Männern ($r = 0,40$) bei einer Anzahl von 65 männlichen M.S.-Patienten.

Zusammenhänge zwischen den Gesamtlipiden und allen übrigen Parametern lassen sich nicht finden.

Insgesamt sind unter Berücksichtigung der 27 % fehlender Angaben in 3,7 % ein erhöhter Gesamtlipidwert festzustellen.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß bei den Patienten unseres Untersuchungsguts die Serum-Triglyzeride noch nicht routinemäßig bestimmt wurden. Von daher erklärt sich der hohe Anteil fehlender Werte (85,8 %) zu diesem Parameter. Eine statistische Auswertung der gegebenen Triglyzeridwerte ist unter diesen Voraussetzungen streng genommen nicht zulässig.

Es ist jedoch nicht zu übersehen, daß eine deutliche Differenz zwischen dem männlichen (116 mg/100 ml) und weiblichen (160 mg/100 ml) Gesamtmittelwert vorliegt. Eine

Altersabhängigkeit ist ebenfalls anzunehmen und wäre bei einem größeren Kollektiv zu überprüfen, denn der mit Vorbehalt zu wertende Korrelations-Koeffizient beträgt bei den Männern $r = 0,50$, das würde Signifikanz auf dem 5 % Niveau bedeuten.

In den übrigen Parametern lassen sich keine Zusammenhänge feststellen.

n = 296	keine Angaben	normal	erhöht
Gesamtlipide	27,0 %	69,3 %	3,7 %
Cholesterin	17,9 %	58,9 %	23,3 %
Triglyzeride	86,5 %	10,6 %	2,9 %

Tab. I: Zusammenstellung normaler und erhöhter Fettstoffwechselparameter unter Berücksichtigung fehlender Angaben (in Prozent).

2. LEBERTYPISCHE LABOR-PARAMETER

In der elektronischen Auswertung der SGOT zeigt sich hinsichtlich der Altersverteilung ein kontinuierliches Ansteigen der Mittelwerte von 8,2 mU/ml bei den 15 - 30jährigen, bis 10,5 mU/ml bei den über 50jährigen M.S.-Patienten. Insgesamt sind in 11,5 % erhöhte SGOT-Werte zu finden. Hinsichtlich der Geschlechter ist zu bemerken, daß der Mittelwert bei den weiblichen Patienten mit 9,5 mU/ml etwas höher liegt als bei den männlichen Patienten mit 8,5 mU/ml.

Der Vergleich der SGOT mit der Krankheitsdauer ergibt keine Auffälligkeiten.

Die Gegenüberstellung SGOT - Vorbehandlung läßt bei den mit Corticosteroiden Behandelten einen Mittelwert von 8,5 mU/ml erkennen, während dieser bei den Patienten ohne Angabe einer Vorbehandlung 9,8 mU/ml beträgt. Die Anzahl der nur mit Azathioprin vorbehandelten Patienten (fünf) ist zu gering um eine Aussage machen zu können. Bedeutend größer ist die Zahl der Patienten, die einer kombinierten Therapie mit Cortison und Azathioprin zugeführt wurden (33); auch der Mittelwert dieser Gruppe liegt mit 8,6 mU/ml niedriger als der Gesamtmittelwert von 9,2 mU/ml und derjenige der Patienten ohne Angabe einer Vorbehandlung mit 9,8 mU/ml.

Vergleicht man die Mittelwerte beim Schillingtest, so haben 62 Patienten mit normalem Schillingtest eine mittlere SGOT-Konzentration von 8,3 mU/ml. Bei zehn Patienten mit pathologischem Schillingtest beträgt dieser Wert 10,7 mU/ml. Bei 22 Patienten, die einen fraglichen pathologischen Schillingtest haben, liegt der Mittelwert bei 9,2 mU/ml. Die geringe Anzahl der Patienten sowohl im Kollektiv der Vorbehandlung als auch in dem des Schillingtests läßt allerdings keine weitere aussagekräftige statistische Auswertung zu. Untersuchungen an einem größeren Krankengut wären diesbezüglich von großem Interesse.

Bei der SGPT findet man in 15,4 % erhöhte Werte. Geschlechtsspezifische, vom Alter, von der Krankheitsdauer und der Vorbehandlung abhängige Veränderungen sind nicht auszumachen.

Hingegen zeigen die zehn Patienten mit deutlich pathologischem Schillingtest einen wesentlich höheren SGPT-Mittelwert als die Gruppen mit normalem, fraglich pathologischem Schillingtest und als die Gruppe ohne Angabe dieses Tests. Bei den 127 weiblichen M.S.-Patienten läßt sich eine auf dem 5 %-Niveau signifikante Korrelation zwischen Schillingtest und SGPT ($r = 0,195$) nachweisen.

n = 296	keine Angaben	normal	erhöht
SGOT	1,5 %	87,1 %	11,4 %
SGPT	2,0 %	82,6 %	15,4 %
LDH	29,4 %	67,6 %	3,0 %

Tab. II: Prozentuale Angabe der normalen und erhöhten lebertypischen Enzyme unter Berücksichtigung fehlender Angaben.

Die Laktat-Dehydrogenase (LDH) wurde in dem vorliegenden Krankengut bei 70 % der Patienten bestimmt. Sie ist neben ihrer Bedeutung in Diagnosestellung und Verlaufskontrolle bei Blutkrankheiten und beim Herzinfarkt, auch bei Lebererkrankungen ein wichtiger Parameter.

Bei der nach dem optimierten UV-Test bestimmten LDH ist der Normbereich mit 80 - 240 mU/ml angegeben. Der Mittelwert der LDH-Konzentration bei 209 untersuchten M.S.-Kran-

ken beträgt 148,8 mU/ml, wobei derjenige der Männer mit 143 mU/ml etwas niedriger liegt als der der Frauen mit 151,5 mU/ml.

Der Vergleich der Mittelwerte in den einzelnen Altersgruppen zeigt, daß diese kontinuierlich ansteigen (15 - 30 Jahre - 138,3 mU/ml, 31 - 40 Jahre - 141,1 mU/ml, 41 - 50 Jahre - 151,7 mU/ml, 51 - 60 Jahre - 156,2 mU/ml, 61 - 70 Jahre - 192,6 mU/ml). Somit besteht eine deutliche Altersabhängigkeit.

Hinsichtlich Vorbehandlung, Krankheitsdauer und Geschlecht bestehen keine signifikanten Unterschiede, auch nicht beim Schillingtest. Der Prozentsatz der erhöhten LDH-Werte beträgt für das gesamte Krankengut 3,0 %; für die Frauen 3,4 %, für die Männer 2,2 %. 68 % zeigen Normalwerte, bei 29 % liegen keine Angaben über die LDH vor.

3. B L U T Z U C K E R

Beim Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen fällt auf, daß sowohl bei den um 10.00 Uhr und 13.00 Uhr als auch bei den um 15.30 Uhr bestimmten BZ-Werten jeweils die Über 60-Jährigen einen wesentlich höheren mittleren BZ-Wert haben - beim 10.00 Uhr BZ auch schon die Über 51 - 60-Jährigen - während die übrigen Altersgruppen in unmittelbarer Nähe des Gesamtmittelwertes liegen. Es ist jedoch zu beachten, daß die Gruppe der Über 60-Jährigen nur einen geringen Anteil an dem Gesamtkollektiv einnimmt (30 = 10 % von 296 Patienten) und nur bei 20 davon liegen BZ-Werte vor.

Eine statistisch signifikante Altersabhängigkeit läßt sich nur in der Gruppe der um 10.00 Uhr bestimmten Werte errechnen ($\text{CHI}^2 = 16,76$, $p = 0,03$).

Bei der Krankheitsdauer sind in allen Gruppen keine signifikanten Veränderungen festzustellen.

Die Mittelwerte von Männern und Frauen liegen sehr eng beieinander (BZ 10.00 Uhr: Frauen 97 mg%, Männer 99 mg%; BZ 13.00 Uhr: Frauen 112 mg%, Männer 111 mg%; BZ 15.30 Uhr: Frauen 110 mg%, Männer 109 mg%) und bei den Nachmittagsbestimmungen (13.00 Uhr, 15.30 Uhr) deutlich höher als um 10.00 Uhr. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied ergibt sich auch nicht bei der prozentualen Verteilung normaler und erhöhter männlicher und weiblicher BZ-Werte im Tagesprofil.

Ein auf dem 1 %-Niveau signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) zeigt sich bei der Vorbehandlung, wobei in der mit Corticosteroiden vorbehandelten Gruppe 10 (41 %) von 24 Patienten erhöhte 10.00 Uhr-BZ-Werte haben, während es in der Gruppe ohne Angabe einer Vorbehandlung nur 17 % sind, in der Azathiopringruppe 0 % und in der Azathioprin-Cortison-Gruppe nur 5 %. Auch der 10.00 Uhr-BZ-Mittelwert von 105 mg% liegt bei den Cortison Behandelten deutlich über dem der anderen Vorbehandlungsgruppen (keine Angabe über Vorbehandlung: BZ = 97 mg%, Azathioprinbehandlung: BZ = 93 mg%, Cortison- und Azathioprinbehandlung: BZ = 93 mg%). Wiederum muß aber auf die sehr geringe Anzahl von Patienten hingewiesen werden (Azathiopringruppe = 5 Patienten!).

Bei den um 13.00 Uhr und 15.30 Uhr bestimmten BZ-Werten lassen sich die Unterschiede des BZ von 10.00 Uhr hinsichtlich der Vorbehandlung nicht nachweisen.

Bezüglich des Schillingtests ergeben sich im BZ-Tagesprofil keine Unterschiede.

In Tab. III sind die Prozentsätze der Normwerte und erhöhten Werte des BZ-Tagesprofils bei 102 Patienten aufgeführt. Demnach liegt bei dem um 13.00 Uhr bestimmten BZ der prozentuale Anteil erhöhter Werte mit 37,3 % deutlich höher als bei dem um 15.30 Uhr (26,5 %) bzw. um 10.00 Uhr (19,6 %) bestimmten BZ.

n = 102	<80 mg%	80 - 120 mg%	>120 mg%
BZ 10.00 Uhr	14,7 %	65,7 %	19,6 %
BZ 13.00 Uhr	2,9 %	59,8 %	37,3 %
BZ 15.30 Uhr	1,0 %	72,5 %	26,5 %

Tab. III: Prozentuale Angaben normaler und erhöhter Blutzuckertagesprofilwerte.

4. SCHILLINGTEST

Der Vergleich der Mittelwerte beträgt für die Gruppe mit pathologischem Schillingtest 2,5 %, für die mit fraglich pathologischem Schillingtest 7,9 % und für den Normalbereich 17 %.

Der Gesamtmittelwert aller vorliegenden Schillingtests ist 13,4 %, wobei sich der Gesamtmittelwert der männlichen (13,7 %) und weiblichen (13,2 %) kaum unterscheiden.

Hinsichtlich des Alters, der Vorbehandlung und der Krankheitsdauer sind ebenfalls keine signifikant differenten Mittelwerte festzustellen.

Bei der Differenzierung nach Altersgruppen ist kein statistisch wertbarer Unterschied festzustellen. Es fällt aber auf, daß in der Gruppe der 15 - 30-Jährigen (35 Patienten) in keinem Fall ein pathologischer Schillingtest zu finden ist, wobei allerdings in 12 Fällen keine Angabe des Tests vorliegt.

Unter Berücksichtigung der 35 % fehlender Angaben des Schillingtests fiel der Test in 21,6 % fraglich (15,5 %) oder sicher pathologisch (6,1 %) aus. 43 % der Patienten zeigten Normalwerte.

Betrachtet man nur die Gruppe der N.S.-Patienten, bei denen die Vitamin B₁₂-Ausscheidung bestimmt wurde, so beträgt der Prozentsatz der Patienten mit sicher und fraglich pathologischem Test 33,7 %; dieses Ergebnis entspricht den Ausführungen von Abb. 14.

Aufgrund dieses relativ hohen Anteils von Vitamin B₁₂-Resorptionsstörungen bei M.S.-Kranken wird über die Basismerkmale Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer hinaus die Korrelation zwischen Schillingtest und weiteren Merkmalen untersucht. So besteht bei 56 Männern, von denen sowohl Angaben über den Schillingtest als auch über das Cholesterin vorliegen, eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Parametern ($r = 0,413$, $p < 0,001$). Bei einem Korrelationskoeffizienten r von $0,328$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p < 0,05$) deutet sich bei 45 Frauen, von denen eine Gewichtsangabe und der Schillingtest vorliegen, ein Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen an.

5. HARNSÄURE - KREATININ

Bei 49% aller M.S.-Erkrankten liegen Normwerte der Harnsäure vor, bei $9,8\%$ besteht eine Hyperurikämie, bei 3% eine Hypourikämie (Harnsäure $< 3,0$ mg%). Die Harnsäure ist bei den männlichen Patienten in $14,4\%$ erhöht, bei den weiblichen in $7,8\%$. Vergleicht man die Mittelwerte der Harnsäureverteilung im Serum, so liegt derjenige der Männer bei $6,0$ mg%, der der Frauen mit $4,8$ mg% signifikant niedriger. Der Gesamtmittelwert ist $5,2$ mg%. Bei den unter 30-Jährigen steigt dieser Wert auf $5,6$ mg% an, fällt bei den Älteren bis 50 Jahre wieder kontinuierlich ab und steigt bei den über 50-Jährigen erneut an.

Ebenso nimmt der Gesamtmittelwert mit zunehmender Krankheitsdauer zunächst ab und steigt bei über 15jähriger Krankheitsdauer noch einmal leicht an. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Eine Untersuchung des Schillingtests liegt bei 190 der 296 untersuchten M.S.-Patienten vor. In 66,3 % der Fälle lagen Normwerte des Schillingtests vor, in 9,5 % war dieser eindeutig pathologisch, in 24,2 % fraglich pathologisch.

Unter den M.S.-Kranken mit pathologischem Schillingtest hatten 27,8 % normale, 11,1 % erhöhte Harnsäurewerte. Bei 55,5 % lagen keine Angaben über die Harnsäure vor. Diejenigen mit fraglich pathologischem Schillingtest hatten in 56,5 % eine normale Harnsäure, in 13,0 % einen erhöhten Wert. In 28 % lag hier keine Angabe vor. Bei normalem Schillingtest fanden wir in 49,2 % normale, in 12,7 % erhöhte Harnsäurewerte, in 35,7 % keine Angaben. Ein signifikanter Unterschied kann bei der Gegenüberstellung Harnsäure normal und erhöht - Schillingtest (fraglich) pathologisch und normal nicht erhoben werden.

Kreatininwerte liegen in 93 % der 296 Patienten vor. Der Gesamtmittelwert beträgt 0,92 mg/100 ml, derjenige der Frauen 0,88 mg/100 ml, der der Männer 1,01 mg/100 ml. Als obere Normgrenze ist 1,3 mg/100 ml festgelegt. Mit zunehmendem Alter und längerer Krankheitsdauer sowie unter den verschiedenen Behandlungsarten und beim Schillingtest sind keine auffälligen Veränderungen der Mittelwerte erkennbar.

Erhöhte Kreatininwerte (1,3 mg/100 ml) sind in 18 Fällen (6,5 %) festzustellen, davon neun (4,7 %) unter den Frauen und neun (10,6 %) unter den Männern. Das höchste gemessene Kreatinin beträgt 1,7 mg/100 ml. Grenzwertige Befunde (Kreatinin bis 1,3 mg/100 ml) sind in 103 Fällen (37,3 %) - bei den Frauen in 57 Fällen (30 %), bei den Männern in 46 Fällen (54,1 %) - zu verzeichnen.

Normbefunde (0,5 - 1 mg/100 ml) liegen bei 153 Patienten (55,4 %) vor, wobei die normalen Werte bei den Frauen mit 123 Fällen 64 % und bei den Männern mit 30 Fällen 35 % ausmachen.

Unter 0,5 mg/100 ml liegen lediglich zwei Werte (0,7 %), dabei handelt es sich um Frauen.

Der prozentuale Unterschied normaler und erhöhter Kreatininbefunde zwischen männlichen und weiblichen M.S.-Patienten ist auf dem 1 %-Niveau signifikant ($\chi^2 = 22,28$, $p < 0,001$).

Auffällige Unterschiede gegenüber dem Alter, der Vorbehandlung, dem Schillingtest und der Krankheitsdauer sind nicht zu erkennen.

6. BASISMERKMALE

Geschlecht:

Der Anteil der weiblichen Patienten am Gesamt-Krankengut beträgt 70 %, der der männlichen Patienten 30 %. In den einzelnen Altersgruppen schwankt der prozentuale Anteil weiblicher M.S.-Kranker zwischen 60 und 80 %, der der männlichen zwischen 20 und 40 %.

Die errechneten Mittelwerte der LDH liegen bei den Frauen mit 151 mU/ml etwas höher als bei den Männern (143 mU/ml).

Einen deutlichen Geschlechtsunterschied zeigen die Mittelwerte der Harnsäure: 4,78 mg% bei den Frauen
5,96 mg% bei den Männern

Beim Serumkreatinin liegt der Mittelwert bei den Frauen mit 0,88 mg% etwas niedriger als bei den Männern (1,01 mg%).

Während die Männer eine negative Korrelation zwischen Schillingtest und Cholesterin aufweisen ($r = 0,413$, $p < 0,001$, $n = 56$) besteht bei den Frauen eine positive Korrelation zwischen Schillingtest und Gewicht ($r = 0,328$, $p < 0,05$, $n = 45$).

Bei den Männern besteht außerdem eine positive Korrelation zwischen Alter und Cholesterin ($r = 40$).

Alter:

Es liegt zwischen 16 und 65 Jahren, der Mittelwert beträgt 40 Jahre, mit einer Standardabweichung von 10,2 Jahren. Eine signifikante positive Korrelation besteht auf dem ein % Niveau zwischen Alter und Gewicht bei den Frauen sowie zwischen Alter und Gesamtlipiden bei den Männern und zwischen Alter und Triglyzeriden bei den Männern (sehr geringe Anzahl!).

Eine Altersabhängigkeit fanden wir bei den Mittelwerten von LDH und Gesamtlipiden, indem diese Werte mit zunehmendem Alter anstiegen; jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen Serumcholesterin und Alter ($r = 0,40$) bei den Männern.

Insgesamt waren die Serumcholesterinwerte in 28,4 % erhöht.

Krankheitsdauer:

Stellt man die Krankheitsdauer den übrigen Basismerkmalen gegenüber, so findet man einen geringen Geschlechtsunterschied: die mittlere Krankheitsdauer ist bei den Frauen mit 11 Jahren höher als bei den Männern mit 9,9 Jahren. Insgesamt lag die Krankheitsdauer zwischen einem und 34 Jahren.

Die triviale Tatsache, daß die Krankheitsdauer mit steigendem Alter zunimmt, beweist allerdings auch, daß es sich um eine langwierige Krankheit handelt und daß die Erkrankungshäufigkeit ihren Gipfel im mittleren Lebens-

alter zwischen 30 und 40 Jahren hat. Tab. IV zeigt die mittlere Krankheitsdauer in den einzelnen Altersgruppen.

Jahre	15 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70
Anzahl der Patienten	35	86	91	39	5
Mittelwert	5,4	8,7	11,9	16,3	16,0
Standardabweichung	4,2	5,0	6,4	9,6	10,3

Tab. IV: Mittlere Krankheitsdauer in den einzelnen Altersgruppen.

Hinsichtlich Vorbehandlung und Schillingtest bestehen keine Korrelationen, ebenfalls nicht zu den Parametern des Fettstoffwechsels, der Leberfunktion, der Harnsäure, dem Kreatinin, dem Gewicht, dem BZ, der BKS und dem Blutdruck.

7. ÜBRIGE PARAMETER

Gewicht:

Das mittlere Gewicht steigt von 60,6 kg bei den 15 - 30Jährigen bis 72,0 kg bei den Über 60Jährigen kontinuierlich an. Der Gesamtmittelwert liegt bei 63,4 kg, die Männer sind mit

durchschnittlich 68 kg etwas schwerer als die Frauen mit 61 kg. Signifikante Unterschiede ergeben sich hinsichtlich der Krankheitsdauer und der Vorbehandlung nicht. Zwischen Schillingtest und Gewicht besteht - wie bereits erwähnt - ein Zusammenhang ($r = 0,328$, $p < 0,05$, $n = 45$), allerdings nur bei Frauen. Besonders sei darauf hingewiesen, daß zwischen Gewicht und den Fettstoffwechselparametern (Cholesterin, Triglyzeride und Gesamtlipide) keine Korrelation erkennbar ist.

Systolischer Blutdruck:

Der systolische Blutdruckmittelwert von 282 Patienten liegt bei 129 mm Hg, bei den Frauen 127 mm Hg, bei den Männern 129 mm Hg. Der altersabhängige Anstieg des systolischen RR-Mittelwertes sowie der prozentuale Anstieg des RR in den mittleren Altersgruppen ist auf dem ein % Niveau signifikant ($\chi^2 = 48,22$, $p < 0,001$).

Erhöht ($RR > 140$ mm Hg) waren 21 (7,4 %) von 282 Patienten, unter den Männern sieben (8,1 %), unter den Frauen 14 (7,1 %).

Diastolischer Blutdruck:

Der diastolische RR-Mittelwert von 282 Patienten beträgt 82 mm Hg (weiblich 81,4 mm Hg, männlich 83,8 mm Hg), er verändert sich nicht auffällig in den verschiedenen Altersgruppen, auch nicht mit der Krankheitsdauer, unter einer Vorbehandlung mit Cortison, Azathioprin oder beiden kombiniert und nicht bei normalem oder pathologischem

Schillingtest. Erhöhte Werte (RR diastol = 95 mm Hg) lagen insgesamt bei 40 Patienten (14,2 %) vor, unter den Frauen 26 (13,3 %), unter den Männern 14 (16,3 %).

B K S:

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BKS) liegt als Routineuntersuchung bei 289 von 296 Patienten vor und wurde daher mit in das Suchprogramm nach Auffälligkeiten bei M.S.-Patienten einbezogen. Die erhöhten Werte werden in mäßig erhöht (bei BKS 1. Stunde = 10 - 30 mm, bei BKS 2. Stunde = 20 - 40 mm) und stark erhöht (bei BKS 1. Stunde = über 30 mm, bei BKS 2. Stunde = über 40 mm) unterteilt.

Die Mittelwerte betragen für BKS 1. Stunde 13,8 mm und für BKS 2. Stunde 28,3 mm. Die Mittelwerte zeigen sowohl bei den Werten nach einer Stunde als auch bei denen nach zwei Stunden einen kontinuierlichen Anstieg in den einzelnen Altersgruppen. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Mittelwerten der Frauen (BKS 1. Stunde = 16,5 mm, BKS 2. Stunde = 33 mm) und denen der Männer (BKS 1. Stunde = 7,7 mm, BKS 2. Stunde = 17,6 mm).

Der Geschlechtsunterschied zwischen normalen und erhöhten Werten ist bei dem BKS-Wert nach einer Stunde auf dem 1 %-Niveau signifikant ($\chi^2 = 19,36$, $p < 0,001$). Mit zunehmendem Alter besteht ebenfalls zwischen normalen und erhöhten BKS-Werten der ersten Stunde ein statistisch auf dem 1 %-Niveau gesicherter Unterschied ($\chi^2 = 38,6$, $p < 0,001$).

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es wurden retrospektiv mehrere Stoffwechselfparameter bei insgesamt 296 M.S.-Patienten untersucht. Bisher sind derartige Zusammenstellungen aus der Literatur nicht bekannt. Der Zweck dieser Untersuchungen war, festzustellen, ob bei einer Analyse der wichtigsten Stoffwechselwerte eines größeren M.S.-Kollektivs Auffälligkeiten bestehen.

Gewissen methodischen Einwänden kann man jedoch entgegensetzen, daß die Tests nicht zum Zweck der Prüfung bereits bestehender Hypothesen angewendet wurden, sondern als heuristisches Prinzip zum Zweck der Hypothesengenerierung. Diese Hypothesen können dann Ausgangspunkt weiterer gezielter Nachforschungen an neuen Patientengruppen werden. Unter dieser Einschränkung ist gegen die Anwendung solcher deskriptiver Tests nichts einzuwenden; denn die Tests wurden nicht im Sinne der schließenden Statistik eingesetzt. Diese Gesichtspunkte lassen sich auch auf die über die Kontingenztafeln hinaus untersuchten Korrelationen zwischen stetigen Merkmalen übertragen.

Bei unseren 296 M.S.-Patienten handelte es sich um 206 (69,6 %) Frauen und 90 (30,4 %) Männer im Alter von 16 bis 70 Jahren. Die Krankheitsdauer lag zwischen ein und 34 Jahren mit einem Mittelwert von 11,0 Jahren bei den Frauen und 9,9 Jahren bei den Männern.

Bei der Beurteilung des Serum-Gesamtcholesterins fanden wir einen auffällig hohen Prozentsatz (23,3 %) erhöhter Werte; läßt man die 18 % fehlender Angaben über das Serum-Cholesterin außer Betracht, dann sind bei 28,4 % der Untersuchten die Cholesterinwerte auf mehr als 200 (mg%) plus Lebensalter erhöht. Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen der Basismerkmale lassen sich lediglich beim Alter feststellen. Hier zeigen die Absolutbeträge eine mit dem Alter ansteigende Tendenz ($p = 0,01$). Eine leicht ansteigende Tendenz des Cholesterinspiegels ist auch mit zunehmender Krankheitsdauer festzustellen, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

Über Serumlipidveränderungen bei M.S. wurden mehrfache Untersuchungen durchgeführt. So stellten PICHLER und REISNER (1938) Schwankungen des Cholesterinspiegels bei der M.S. fest. Sie fanden eine deutliche Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum bei frischen Schüben von M.S., der sich bei klinischer Besserung wieder normalisierte. In chronisch progredienten Fällen war jeweils während der klinischen Besserungsphase ein Anstieg des Serumcholesterins zu erkennen.

SCHRADER und SCHILD (1952) berichten in einem Beitrag über Stoffwechselveränderungen bei der M.S. über Serumlabilitätsreaktionen, wobei sich positive Reaktionen der Thymoltrübungsproben ergaben, deren Ursache sie in Veränderungen des Lipoproteingehaltes sahen. GEINITZ, SCHILD und SCHRADER (1954) und SCHRADER und SCHILD (1959) fanden wiederholt Veränderungen der Bluteiweiße und -lipide bei M.S.-Kranken. Ebenfalls SCHRADER und SCHILD (1959) haben bei 48

M.S.-Kranken im Serum Lipoproteine und Proteine mittels Papierelektrophorese untersucht, sowie Gesamtfett und Gesamteiweiß bestimmt. Signifikante Abweichungen von der Norm waren dabei allerdings nicht feststellbar. Weitere Untersuchungen des Blutserums von M.S.-Kranken ergaben bei ALTMANN und GOLDHAMMER (1937) sowie FRISCH (1937) erhöhte Cholesterinwerte. EDERLE (1937) stellte auch im Liquor einen erhöhten Cholesteringehalt fest.

Die Serum-Triglyzeride wurden in unserem Untersuchungsgut nicht routinemäßig bestimmt, daraus resultiert der hohe Prozentsatz fehlender Angaben (85,8 %). Nach den statistischen Regeln verbietet sich unter diesen Umständen jede Auswertung der vorliegenden Angaben. Trotz dieser Einschränkungen zeichnet sich aber eine deutliche Differenz zwischen männlichem (116 mg/100 ml) und weiblichem (160 mg/100 ml) Gesamtmittelwert ab, ebenso scheint eine Altersabhängigkeit zu bestehen ($r = 0,5$, $p < 0,05$ - mit Vorbehalt!).

Die in 73 % bestimmten Gesamtlipide, die allerdings heute gegenüber der Bedeutung der Triglyzeride zurücktreten müssen, ergaben in 3,7 % erhöhte Werte. Die Gesamtlipide zeigen mit dem Alter ansteigende Mittelwerte in den einzelnen Altersgruppen. Korrelation besteht aber nur bei den Männern ($r = 0,40$).

In Anbetracht des häufigen Nachweises einer Hypercholesterinämie bei M.S.-Kranken stellt sich die Frage eines disponierenden Faktors bei M.S. Allerdings stellt die hyper-

cholesterinämie in 28,4 % der untersuchten M.S.-Patienten ein Einzelbefund dar, zumal weitere Auffälligkeiten bei den anderen Stoffwechselfparametern nicht festzustellen sind. Vergleichsweise kommt die in der Bevölkerung häufig auftretende Hyperurikämie und Gicht bei M.S.-Erkrankten auffällig selten vor. Somit fällt es schwer, Einzelbefunden kausale Bedeutung beizumessen.

Es ist jedoch anzunehmen, daß Ernährungsfaktoren bzw. durch Fehl- oder Überernährung verursachte Stoffwechselstörungen in der Pathogenese der M.S. eine Rolle spielen. Dies könnte insbesondere für die Stoffwechselerkrankung Hypercholesterinämie zutreffen.

Gestützt wird diese Arbeitsrichtung vor allem durch Untersuchungen von SWANK (1953), wonach die Quote an Neuerkrankungen von M.S. in den nördlichen Ländern während der Hungerjahre des Krieges deutlich zurückgegangen seien. Ebenfalls SWANK (1970) konnte im Rahmen einer Studie zeigen, daß nach einer konsequenten, an tierischen Fetten armen und an ungesättigten, essentiellen Fettsäuren reichhaltigen Diät leichtere Erscheinungs- und Verlaufsformen der M.S. zu beobachten sind. Speziell hinsichtlich des Cholesterins können allerdings keine Vergleiche hergestellt werden, da aus diesen Untersuchungen keine Ergebnisse über Cholesterinbestimmungen vorliegen.

Der Mangel an mehrfach ungesättigten, essentiellen Fettsäuren (EFS) scheint sowohl für eine Beeinträchtigung der Stabilität des ZNS-Myelins als auch für eine Zunahme autoaggressiver Immunmechanismen verantwortlich zu sein. Immer

wieder wird auf den günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf bei Substitution mehrfach ungesättigter Fettsäuren der M.S. hingewiesen. Nach Auffassung von MERTIN (1978) ist die therapeutische Wirkung auf die Umwandlung der EFS in immunregulative Prostaglandine zurückzuführen.

Nach SWANK und Mitarbeiter (1952) tritt die M.S. z.B. in Norwegen bevorzugt im Inland auf und geringer an der Küste; er schloß daraus, daß der erhöhte Konsum an tierischem Fett wie er im Inland stattfindet, gegenüber dem niedrigen Fettkonsum an der Küste und dem größeren Nahrungsgehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren eine wesentliche Rolle spielen müsse.

Auch nach CLAUSEN und HANSEN (1970) soll das größere M.S.-Risiko in nördlichen Ländern mit dem erhöhten Konsum an tierischen Fetten zusammenhängen, während zum Aufbau einer widerstandsfähigen Glia vorwiegend mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Linol-, Linolen- und Arachidonsäure notwendig seien. BAKER, THOMPSON und ZILKHA (1964) konnten zeigen, daß der Spiegel ungesättigter Fettsäuren im Serum von M.S.-Kranken erniedrigt ist.

MERTIN und Mitarbeiter (1973) haben die Wirkung von Linolsäure ($C_{18} : 2$) und Arachidonsäure ($C_{20} : 4$) auf Lymphozyten untersucht und konnten zeigen, daß diese Fettsäuren die Zellreaktion der sensibilisierten Lymphozyten auf Antigene herabsetzen.

Ähnliche Beobachtungen machten auch FIELD und Mitarbeiter (1970), die elektrophoretisch die Wirkung von Linolsäure und anderen ungesättigten Fettsäuren auf die Makrophagenwanderung, speziell auf das Verhalten sensibilisierter Lymphozyten von M.S.-Patienten und Gesunden überprüften. Dabei zeigte sich, daß bei M.S.-Patienten die Lymphozytenreaktion durch Zugabe von 0,08 mg/ml Linolsäure deutlich schwächer ausfiel, als diejenige von Patienten mit anderenartigen neurologischen Erkrankungen oder gesunden Personen. Ähnliche Ergebnisse liegen auch von anderen Autoren vor (FIELD et al., 1974; JENSSEN et al., 1974a und 1974b; MEYER-RIENECKER et al., 1974).

Vergleichbare Ergebnisse wurden von englischen Autoren bekannt (MILLAR et al., 1973), die ihren Patienten reichlich Sonnenblumenöl mit hohem Linol- bzw. Linolensäuregehalt gegeben haben. Es deuten also mehrere Untersuchungen daraufhin, daß eine vorwiegend an tierischen Fetten reiche Nahrung und die Hypercholesterinämie bei der Membranbildung der Oligodendroglia als Risikofaktor eine Rolle spielt.

CRAWFORD und SINCLAIR (1972) heben hervor: ".... die Funktion der Protein-Lipid-Wechselwirkung in Zellstrukturen ist qualitativ abhängig von dem Gleichgewicht der Kettenlänge und dem Grad der Nichtsättigung von Fettsäuren" (Zitat). FARIAS und Mitarbeiter (1975) bestätigen, daß membrangebundene Enzyme durch eine relativ geringe Konzentrationsänderung bestimmter mehrfach ungesättigter Fettsäuren innerhalb der Membran beeinflußt werden können. Vor kurzem erst haben MERTIN und MEADE (1977) erneut die Bedeutung der Fett-

säuren bei der M.S. hervorgehoben und auf den inhibitorischen Effekt der Linolensäure hingewiesen, den diese essentielle Fettsäure auf die lymphozytäre Immunantwort ausübt (MERTIN et al., 1974; MERTIN und HUGHES, 1975). Dieser Effekt wurde wesentlich häufiger bei M.S.-Patienten gefunden als bei Patienten mit anderen neurologischen Krankheiten und gesunden Kontrollpersonen (MERTIN et al., 1973, 1974; OFFNER und CLAUSEN, 1974).

Lipide sind die Hauptbestandteile der Myelinscheide und bestimmte Fettsäuren wichtige Komponenten der Membranphospholipide. Geringe Schwankungen in ihrer Konzentration bedeuten Veränderungen der Stabilität und biochemischen Reaktivität der Plasmamembranen des Myelins. Es wird darum heute vermutet, daß die Fettsäuren in der Krankheitsentstehung der M.S. eine Rolle spielen könnten, wobei als Ursache entweder Ernährungsfaktoren oder noch unbekannte Stoffwechselstörungen wahrscheinlich sind.

Schon zu Beginn dieses Jahrhunderts sah MARBURG (1906) in der Zerstörung der Markscheidenlipide das wesentliche Merkmal der M.S. Der Abfall des Lipoidgehaltes wurde als typisch für die M.S.-Entmarkung angesehen (BRANTE, 1949). BRICKNER (1930) und WEIL und Mitarbeiter (1932) stellten im Serum von M.S.-Patienten eine abnorme Vermehrung des Lipasegehaltes bzw. das Vorkommen von atypischen Lipasen fest.

LUMSDEN (1951) hat auf einen hohen Lipoidgehalt des Protoplasmas hingewiesen. ASHBEL und Mitarbeiter (1953) wiesen den Lipoidabbau der Myelinscheiden histologisch nach und

fanden freie Fettsäuren in den "plaques" und stärker in den Makrophagen als Zeichen des "broken myelin".

KANIG und WOELK (1974) kamen aufgrund eigener Untersuchungen zu der Feststellung, daß M.S.-Patienten an Störungen des Gehirnlipidstoffwechsels leiden. Sie fanden Veränderungen in der Aktivität von lipidhydrolysierenden Enzymen und vermuteten eine Schwäche des fettsäureverlängernden Systems.

Histochemische Befunde belegen, daß sich die Entmarkung in der Peripherie der Herde abspielt. Untersuchungen von HALLPIKE und Mitarbeitern (1970) zeigen, daß schon früh am Rand der Herde eine Abnahme des basischen Proteins im Myelin nachgewiesen werden kann, die in akuten Fällen bis in die erhaltene weiße Substanz hineinreicht.

CUMINGS (1953) fand in den Entmarkungsherden von zwei M.S.-Patienten eine Verringerung von Phospholipiden, Sphingomyeliden und Cerebrosiden. 1955 ergänzte er seine früheren Befunde: Bei Erniedrigung des freien Cholesterins in den Entmarkungsherden waren Cholesterinester und Wassergehalt gegenüber der Norm erhöht.

ELSTE hat 1955 postuliert, daß bei der M.S. primär nur solche strukturellen Zellbaustoffe der Markscheiden zerstört werden, die für diese typisch sind, nämlich ihre Lipotide, die ungesättigten Fettsäuren vom C24-Typ (Nervon- und Oxy-nervonsäure) der schwefel- und phosphorfreen Zerebroside, welche bei der Entmarkung aus der Markscheide herausgebrochen und abgebaut werden. Diese Beobachtungen machten in der Folgezeit auch andere Untersucher (GERSTL et al., 1961 und 1962; WÜTHRICH et al., 1963; WENDER et al., 1964).

ELSTE (1972) zieht daraus den Schluß, daß die ungesättigten Zerebrosid-C₂₄-Fettsäuren der Myelinscheiden als direkter Angriffspunkt der M.S.-Erkrankung anzusehen sind. Demzufolge soll das spezifische histopathologische Substrat der M.S. - die Demyelinisierung - in der Zerstörung der ungesättigten C₂₄-Fettsäuren der Markscheidenzerebroside bestehen.

Biochemische Studien befaßten sich hauptsächlich mit den Komponenten der Markscheiden, die als Substrate immunchemischer Vorgänge bei der Entmarkung wichtig erscheinen und mit den Besonderheiten der physikochemischen Struktur der Markscheiden. Detaillierte Studien über die chemischen Bausteine der Markscheide, ihre Stoffwechselvorgänge und die wirksamen Enzyme sind von größtem Interesse.

Aufgrund neurochemischer Studien ist bekannt, daß die wichtigsten Bausteine des Myelins Lipide und Proteine sind. Neben den bekanntesten Fettsubstanzen - Zerebrosid, Cholesterin, Kephalin, Sphingomyelin und Lecithin - gibt es weitere Lipide, die in geringen Mengen vorkommen (z.B. Ganglioside).

Die wichtigsten Proteine der Markscheide sind das basische Myelinprotein und das Proteolipid-Protein, die mengenmäßig 80 % des Gesamtproteins der Markscheide ausmachen. Daneben gibt es Lipoproteine und Glykoproteine.

Zunächst ist die Kenntnis der Lipidzusammensetzung des Gehirns, des Liquors und Serums von großer Wichtigkeit. Nach PILZ (1970) überwiegen in den Körperflüssigkeiten Choleste-

rinester, Neutralfette und einige Phosphatide (Lecithin, Sphingomyelin) während Glykolipide nur in Spuren auftreten. Nahezu umgekehrt scheint das Verhältnis im Gehirn, wo das veresterte Cholesterin fast völlig fehlt, während dafür verhältnismäßig viel freies Cholesterin vorhanden ist; Glykolipide werden hier in erheblicher Menge beobachtet und die Phosphatide Lecithin und Sphingomyelin machen einen ansehnlichen Teil des Lipidextraktes aus.

Colaminkephalin ist hauptsächlich in Hirnrinde und weißer Substanz nachweisbar, nicht oder nur in geringsten Konzentrationen im Serum und Liquor. Die Glykolipide der weißen Substanz sind vorwiegend Galaktocerebroside und Cerebroside-sulfate bzw. -sulfatide; diese treten in der grauen Hirnsubstanz kaum auf, dafür sind in der Hirnrinde die Ganglioside stärker vertreten.

Von gaschromatographischen Fettsäureanalysen einzelner Lipide ist bekannt, daß in der weißen Hirnsubstanz bevorzugt höhere Fettsäuren (C_{20} - 26, besonders C_{24}) auftreten (Glykolipide, Sphingomyelin), während die Lipide der grauen Substanz vielfach C_{16} - C_{20} -Fettsäuren enthalten (Ganglioside, hauptsächlich C_{18} -Fettsäuren). Die Lipide des Serums und Liquors sind durch niedrigen Fettsäuregehalt (C_{14} - C_{18}) charakterisiert (PILZ, 1970).

Unter den pathologischen Veränderungen des Lipidmusters fand PILZ (1970) in einem M.S.-Sammelliquor, bezogen auf die Gesamtlipidmenge, eine starke Vermehrung des Colaminkephalins auf Kosten aller anderen Phosphatide. Auch

TOURTELOTTE und HAERER (1969) berichteten in einer 156 M.S.-Patienten umfassenden Studie über eine konstante Kephalinvermehrung, die lediglich nach einer ACTH-Therapie und in Stadien der Remissionen fehlte. Diese Feststellungen sowie Beobachtungen über Cholesterinvermehrungen im Liquor scheinen zwar spezifisch für Entmarkungskrankheiten zu sein, jedoch nicht spezifisch für die M.S. allein.

KANIG und WOELK (1974) haben in einer Studie über Störungen im Lipidstoffwechsel des Nervensystems berichtet. Darin wird an Lipidveränderungen speziell für die M.S. auf das Erscheinen von Cholesterinestern einerseits und auf den Abfall der Konzentrationen von Sphingomyelinen, Plasmalogenen sowie langkettiger gesättigter und ungesättigter Fettsäuren hingewiesen. Der Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren wurde schon früher als ätiologischer Teilfaktor bei der M.S. angesehen (BERNSOHN und STEPHANIDES, 1967). Es wird auf einen deutlichen Abfall der Serum-Phosphatide in der normalen weißen Substanz hingewiesen. Über die Myelinbestandteile des menschlichen Nervensystems berichteten CLAUSEN und HANSEN (1970). Sie fanden einen niedrigeren Gehalt an Inositol, Serumphosphoglyzeriden und Sulfatiden im M.S.-Myelin gegenüber dem normalen Myelin, bezogen auf das Trockengewicht von Myelin. Andererseits war der Gehalt der Fraktionen von Totalprotein und Cerebrosiden bei der M.S. größer als in normalem Myelin.

Hinsichtlich der Enzymaktivitäten haben WOELK und Mitarbeiter (1974) nachgewiesen, daß die Aktivität der Phospholipase A₂ bei der M.S. gegenüber allen untersuchten Substraten

signifikant in 50 % erhöht war. Es wurde bei je neun M.S.- und neun Kontrollgehirnen die Äthanolamin-Phosphatidfraktion der normalen weißen Substanz untersucht. Die M.S.-Gehirne wiesen eine deutliche Verminderung des Äthanolamin-Plasmalogen-Anteiles auf, die Äthanolamin-Phosphatidfraktion war nicht vermindert. Interessanterweise nahm die Aktivität der Phospholipase A₂ ab, sobald sich in der 2-Stellung der Cholin-Plasmalogene höher ungesättigte Fettsäuren wie die Linolen- oder Arachidonsäure befanden.

Nach der Auffassung von SWANK führt ein reichhaltiger Fettgenuß und die nachfolgende Hypercholesterinämie zu einer Störung des Gleichgewichtes zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, wobei es zu massiven Erythrozytenanhäufungen im Blut und damit zu einer Gewebshypoxie als Ursache der Demyelinisierung kommen soll. Seiner Ansicht nach kommt es auf diesem Wege auch zu einem klinischen Bild der Periphelebitis retinae und embolischen Verschlüssen.

Ähnliche Beobachtungen machte bereits RIBBERT im Jahre 1882, der in Gehirnen von verstorbenen M.S.-Patienten kleine Konglomerate aus Leukozyten in der Arteriolen nachwies.

PUTNAM (1935, 1937) und PUTNAM und ADLER (1937) betrachteten diese Herde als Gefäßverschlüsse, die durch agglutinierende Thrombozyten entstanden sein könnten. Später wurden solche Agglutinationen von Blutzellen auch von ROIZIN und Mitarbeitern (1953) und PEARSSON (1958) beschrieben, speziell Thrombozytenadhäsionen auch von NATHANSON und STAVITSKY (1954), FIELD und CASPARY (1964), CASPARY und Mitarbeiter (1965), WRIGHT und Mitarbeiter (1965), MILLAR und Mitarbeiter (1966).

Unter dem Gesichtspunkt einer steigenden Tendenz von Stoffwechselerkrankungen in den nordischen Ländern - besonders in den mittleren Altersgruppen - und der Tatsache, daß das Manifestationsalter der M.S. hauptsächlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt und die Morbidität dieser Erkrankung ebenfalls seit den Nachkriegsjahren ansteigt, erhebt sich die Frage, ob Morbidität und Epidemiologie der M.S. in einem direkten kausalen Zusammenhang mit der häufigen Stoffwechselstörung, der Hypercholesterinämie stehen.

Die in 28,4 % unserer 296 M.S.-Patienten beobachtete Hypercholesterinämie kann als Störung im Gleichgewicht der Lipidklassen zumindest ein Teilfaktor in der M.S.-Entstehung bedeuten. Auf Veränderungen des Fettsäuremusters sowohl im Serum und Liquor von M.S.-Patienten als auch in Entmarkungsherden im Gehirn wurde in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder hingewiesen - CUMINGS (1953), BAKER et al. (1964, 1967), GERSTL et al. (1961, 1963 und 1970), SCHRADER und SCHWARZ (1963), PILZ (1970), BELIN et al. (1971), LOVE et al. (1973, 1974), KANIG und WOELK (1974), WOLFGRAM et al. (1975) und HEIPERTZ et al. (1977). Im Vordergrund steht dabei eine gestörte Wechselwirkung zwischen dem basischen Markscheidenprotein und den sauren Phosphatiden. Es wäre denkbar, daß das durch biochemische Veränderungen freigesetzte basische Markscheidenprotein als Antigen einen Autoimmunprozeß einleitet.

Bei den Parametern der Leberfunktion konnten wir keine signifikanten Auffälligkeiten feststellen. Die SGOT war bei nur 1,5 % fehlender Angaben in 15,4 % erhöht. Dabei han-

delte es sich fast ausschließlich um diskrete Erhöhungen (unter 30 mU/ml). Bei der SGOT liegen nur 2 % der Werte über 30 mU/ml, bei der SGPT 3 %.

Nur 3 % der M.S.-Patienten zeigten eine LDH-Erhöhung. Dabei stiegen die Mittelwerte altersabhängig innerhalb des Normbereiches an; sie liegen außerdem bei den Frauen mit 151 mU/ml etwas höher als bei den Männern (143 mU/ml).

Die vorwiegend diskreten Erhöhungen der lebertypischen Enzyme können durch Fettstoffwechselstörungen oder Fehlernährung mit der Folge einer mäßigen Leberzellverfettung erklärt werden.

In diesem Zusammenhang sind leberbiopsische Untersuchungen bei neurologischen Erkrankungen (NEU, 1978) von Interesse. Er fand bei Leberbiopsien von 15 M.S.-Patienten mit Normalgewicht, daß Lochkerne häufig (in 90 %) nachweisbar waren, die man hauptsächlich bei Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus und Porphyrrie findet.

Bei 80 % bestand ein positiver Milchglasaspekt als Zeichen einer exogen-toxischen Leberschädigung. Diese histologischen Leberbefunde (Leberzellverfettung und Lochkerne) wären unter Berücksichtigung der heutigen pathoätiologischen Überlegungen der M.S. möglicherweise mit einer basalen Stoffwechselstörung in Verbindung zu bringen.

Ein vollständiges Blutzucker-Tagesprofil wurde bei 102 (= 34,5 %) Patienten dokumentiert.

Eine Interpretation der erstellten Blutzucker-Tagesprofile ist nur mit Einschränkung möglich, da keine standardisierte Glucosebelastung durchgeführt wurde und man daher nicht davon ausgehen kann, daß bei allen Patienten vergleichbare Bedingungen vorlagen.

Auffällig ist aber, daß in der Gruppe der erhöhten Blutzucker-Werte (> 120 mg%) lediglich ca. 5 % über 150 mg% lagen (10.00 Uhr-BZ: 5,1 %, 13.00 Uhr-BZ: 5,6 %, 15.30 Uhr-BZ: 4,1 %). In keinem einzigen Fall konnten wir einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus finden. Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen von NEU (1977) überein, der bei der Durchsicht von 800 Krankenblättern von M.S.-Patienten keinen insulinpflichtigen Diabetiker fand. SCHRADER hat bei dem Überblick von etwa 10.000 M.S.-Kranken weder einen insulinpflichtigen juvenilen Diabetes mellitus noch einen Altersdiabetes gesehen. Umgekehrt wird dieses Ergebnis auch von Diabetologen (MEHNERT, 1973) bestätigt, die ihrerseits unter zahlreichen juvenilen Diabetikern keinen Fall von M.S. feststellten.

Bei der Untersuchung der Harnsäureverteilung im Serum fanden wir unter Berücksichtigung der in 38,2 % fehlender Angaben in 9,8 % erhöhte Werte, wobei bei den Frauen Werte bis 6,0 mg%, bei den Männern bis 7,0 mg% als normal eingestuft wurden. Die Mittelwerte lagen bei den Frauen bei 4,78 mg%, bei den Männern bei 5,96 mg%.

Kreatininwerte lagen bei 93 % der Patienten vor. Auffallend hohe Werte konnten wir nicht finden; der höchste gemessene

Wert lag bei 1,7 mg%. Geht man von einer oberen Normgrenze von 1,3 mg% aus, dann kann man sagen, daß bei keinem M.S.-Patient dieses Krankenguts eine schwere Nierenfunktionsstörung - gemessen am Kreatininwert - erkennbar wurde. Auch hier lag der Mittelwert bei den Frauen mit 0,88 mg% etwas niedriger als bei den Männern mit 1,01 mg%. Erhöhte Kreatininwerte waren in 6,5 % der Fälle festzustellen.

Sowohl die Harnsäure als auch das Kreatinin war bei den männlichen M.S.-Patienten auffällig häufiger erhöht als bei den weiblichen.

Die Untersuchung der Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten auf gleichzeitig bestehende Begleitkrankheiten (s. Abb. 2) ergab, daß bei nahezu der Hälfte dieser Patienten (44,4 %) eine Kreatininerhöhung - wenn auch mäßigen Grades, d.h. bis 1,7 mg% - bestand. In 36,1 % fanden wir gleichzeitig einen chronischen Harnwegsinfekt und jeder Dritte hatte gleichzeitig eine Adipositas oder eine Hyperlipidämie. Bei 19,4 % konnten wir erhöhte Blutzuckerwerte nachweisen.

Nach diesen Ergebnissen kann man annehmen, daß es sich in den beschriebenen Fällen von erhöhter Harnsäure (9,8%) um eine sekundäre Hyperurikämie handelt. Diese Feststellung wird dadurch gestützt, daß in keinem einzigen Fall unseres untersuchten Krankenguts ein Gichtanfall beobachtet wurde.

Mit 42 % (15 Patienten) ist der Anteil der Cortisonbehandelten unter den Hyperurikämikern relativ hoch. Unter Cortison wäre eher eine Hypourikämie zu erwarten, infolge stark vermehrter Harnsäure- bzw. Allantoinausscheidung. Vermutlich ist dies dadurch zu erklären, daß hier gleichzeitig andere Begleitkrankheiten - chronischer Harnwegsinfekt, Übergewicht und Hepatopathie - vorliegen.

Ein Vergleich mit anderen Mitteilungen aus der Literatur über die Häufigkeit von Hyperurikämie kann aus methodischen Gründen auch hier nur unter Vorbehalt getroffen werden. Es fällt jedoch auf, daß M.S.-Kranke verhältnismäßig selten unter dieser weitverbreiteten Stoffwechselstörung leiden. NEU und BEGEMANN (1974) fanden vergleichsweise bei 205 Patienten eines nicht ausgewählten internistisch-neurologischen Krankenguts - bei gleichem Normalwertbereich - in 29 % eine Hyperurikämie. 50 % der Hyperurikämiker hatten gleichzeitig eine Adipositas, 20 % Hyperlipidämie und 60 % einen Diabetes mellitus - 10 % dieser Diabetiker waren insulinpflichtig. Zu fast dem gleichen Ergebnis kamen BABUCKE und WERTZ (1974) bei ambulanten polyklinischen Patienten; sie stellten in 27 % eine primäre Hyperurikämie fest.

ZÖLLNER (1960) konnte die Ergebnisse der FRAMINGHAM-Studie für den oberbayerischen Raum bestätigen; danach erleiden ca. 3 % aller Männer vor dem 65. Lebensjahr einen Gichtanfall, während bei den Frauen nur 0,4 % betroffen sind.

HALL und Mitarbeiter (1967) fanden eine Hyperurikämie (Harnsäureserumspiegel von 7 mg% und mehr) in 4,8 % der untersuchten Bevölkerungsgruppe; der Gesamtanteil der Männer betrug 9,2 %, der der Frauen 0,4 %. Es zeigte sich auch, daß die Hyperurikämie sich bei männlichen Personen meist nach der Pubertät manifestiert, bei weiblichen aber erst nach der Menopause. Für Frauen ist die Gicht eine seltenere Erkrankung, die Zahlen liegen bei 1 - 10 % der weiblichen Personen an der Gesamtzahl der Gichtpatienten (HALL et al., 1967). TECUMSEH (1959 - 1960) beschreibt ebenfalls in seiner Studie über die Harnsäureverteilung bei 6000 Personen ab vier Jahren und älter einen signifikant höheren Mittelwert der Harnsäurekonzentration im Serum der Männer gegenüber dem der Frauen. Auch er fand neben dem deutlichen Geschlechtsunterschied einen wesentlichen Einfluß des Alters, wobei besonders auffiel, daß in der Kindheit nur ein geringer Unterschied des Harnsäureserumspiegels zwischen männlichen und weiblichen Personen besteht, während sich im frühen Erwachsenenalter ein starker Konzentrationsunterschied abzeichnet.

Aus epidemiologischen Untersuchungen an großen Bevölkerungsgruppen geht hervor, daß Männer wesentlich häufiger eine Hyperurikämie oder Gicht bekommen als Frauen und daß das Alter eine bedeutende Rolle spielt. Diese Beobachtungen lassen sich nach den vorliegenden Ergebnissen auf die hier untersuchten M.S.-Kranken übertragen: Hyper-

urikämie tritt bei Männern häufiger und früher auf als bei den Frauen. Unter den Männern war die Harnsäure in 14,4 %, unter den Frauen in 7,8 % erhöht.

NEU und BEGEMANN (1974) haben darauf hingewiesen, daß die M.S. relativ häufig mit Begleiterkrankungen vergesellschaftet ist. In diesem Zusammenhang scheint die Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung von besonderer Bedeutung. Es sei auf die vielfältigen zum Teil noch unbekannten Funktionen des Vitamin B₁₂ im zentralen Nervensystem hingewiesen: Vitamin B₁₂ ist an der Synthese von DNS und RNS gemeinsam mit der Tetrahydrofolsäure (Bildung von Purin und Pyrimidinnukleotiden) beteiligt. Das Vitamin B₁₂-Coenzym greift auch in die Lipidsynthese ein und ist am Lipidstoffwechsel der Markscheide beteiligt. Es ist denkbar, daß dem Vitamin B₁₂ in Verbindung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Phospholipiden bei der Aufrechterhaltung der Markscheide eine wichtige Funktion zukommt.

In einer Studie über 400 M.S.-Patienten fanden NEU und RODIEK (1977) in 43 % der Fälle eine Störung des Vitamin B₁₂-Stoffwechsels, die sich in einem pathologischen bzw. fraglich pathologischen Schillingtest (= prozentuale Ausscheidung von markiertem Vitamin B₁₂ im 24-Stunden-Urin) zeigt.

Auf das Zusammentreffen einer Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung und M.S.-Erkrankung wurde bereits von mehreren Autoren hingewiesen (O'CONNER et al., 1960; SIMPSON, 1964; LANGE und SHINER, 1976; COOK et al., 1978). Untersuchungen an einem größeren Krankengut liegen bisher nicht vor. Deshalb wurden in unserem Patientengut die vorliegenden Angaben über die Urinausscheidung von markiertem Vitamin B₁₂ ebenfalls untersucht.

Wir fanden bei 205 M.S.-Patienten in 67 Fällen (33,7 %) eine ungenügende Vitamin B₁₂-Resorption. Dies entspricht 21,6 % des gesamten untersuchten Krankenguts. In 15,5 % war der Test fraglich pathologisch (5 - 10 % Ausscheidung), in 6,1 % sicher pathologisch (0 - 5 % Ausscheidung). Bezüglich der Basismerkmale Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer ergaben sich keine Auffälligkeiten. Auch wurden keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Vorbehandlungsgruppen erkennbar.

Wegen des sehr hohen Anteils dieser Störung der intestinalen Vitamin B₁₂-Resorption suchten wir nach auffälligen Beziehungen zwischen dem Schillingtest und den übrigen in dieser Arbeit untersuchten Parametern.

Wir konnten bei den Männern eine negative Korrelation ($r = -0,413$, $p < 0,001$) zwischen Schillingtest und Cholesterin feststellen. Bei den Frauen, deren Gewicht dokumentiert war, bestand eine positive Korrelation zwischen Schillingtest und Gewicht ($r = 0,328$, $p < 0,05$). Bezüglich der Signifikanz der Korrelationskoeffizienten muß aber

auch hier auf die bereits getroffenen Aussagen über den Chi-quadrat-Test im Hinblick auf die Hypothesengenerierung hingewiesen werden.

Verglichen mit den Angaben von BAMMER (1972) zeigen unsere Untersuchungen hinsichtlich des Schillingtests weitgehende Übereinstimmung: BAMMER fand in einem kleineren Krankengut von M.S.-Patienten in 25 % eine Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung, verbunden mit einem hohen Prozentsatz von An- oder Hypazidität des Magens. Wir überprüften die Säureverhältnisse des Magens bei 67 Patienten mit gestörter Vitamin B₁₂-Resorption: 33 Patienten hatten norm- oder hyperacide Werte.

Das bedeutet, daß noch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen müssen.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Entstehung der M.S. und einem Vitamin B₁₂-Mangel läßt sich zwar aus unseren Untersuchungen nicht ableiten, jedoch veranlassen die Ergebnisse dazu, die Frage zu prüfen, warum die M.S. so häufig mit einer Vitamin B₁₂-Störung und Hyp- bzw. Anazidität vergesellschaftet ist. Nachdem bei einer Wiederholung des Schillingtests mit intrinsic-factor die Vitamin B₁₂-Ausscheidung immerhin bei 18 Patienten normalisiert werden konnte, könnte ein Mangel an intrinsic-factor vorgelegen haben; es ist aber auch an eine immunopathologische Blockade zu denken, die den Resorptionsmechanismus störte (SCHWARTZ, 1960).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wurde das klinische Bild der M.S. und die verschiedenen Hypothesen ihrer Ursache ausführlich dargestellt. Im Weiteren waren Fettstoffwechselfparameter, lebertypische Enzyme, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin und die Vitamin B₁₂-Resorption Ziel der Untersuchung. Das Krankengut umfaßte 296 Patienten, 206 Frauen und 90 Männer. Die Serumkonzentrationen der einzelnen Parameter kamen in Form von Graphiken zur Darstellung. Darüberhinaus wurden alle Daten in der anschließenden computergestützten Auswertung den Basismerkmalen Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Vorbehandlung und Schillingtest gegenübergestellt und statistisch analysiert.

Derartige Zusammenstellungen sind aus der Literatur nicht bekannt, weshalb es notwendig war, festzustellen, ob bei der Analyse von Stoffwechseldaten eines größeren M.S.-Kollektivs Auffälligkeiten zu erkennen sind.

Die Untersuchungen über die Fettstoffwechselfparameter ergaben in einem hohen Prozentsatz (28,4 %) erhöhte Serumcholesterinwerte. Bei den männlichen M.S.-Patienten fanden wir eine positive Korrelation zwischen Serumcholesterin und Alter ($r = 0,40$).

Selten konnten bei M.S.-Patienten die ansonsten weit verbreiteten Stoffwechselkrankheiten Hyperurikämie und Diabetes mellitus festgestellt werden. Die Harnsäure war in 9,8 % erhöht; bemerkenswert war, daß in keinem Fall ein Gichtanfall beobachtet wurde. Ebenso konnte kein insulinpflichtiger Diabetes mellitus diagnostiziert werden.

Obwohl bei M.S.-Patienten mit zunehmender Krankheitsdauer und Bettlägrigkeit auch vermehrt chronische Harnwegsinfekte auftreten, ließ sich bei keinem Patienten eine schwere Nierenfunktionsstörung - gemessen am Serumkreatininwert - nachweisen.

Bei den Leberfunktionsparametern fanden wir in 11,4 % erhöhte SGOT- und in 15,4 % erhöhte SGPT-Werte. Es handelte sich dabei fast ausschließlich um diskrete Erhöhungen. Mit 3 % war der Anteil der erhöhten LDH-Werte gering. Hinsichtlich der Basismerkmale ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Auffällig hoch war in unserem Patientengut der prozentuale Anteil der M.S.-Kranken mit ungenügender Resorption von Vitamin B₁₂. Bei 21,6 %, das sind 33,7 % der Patienten, bei denen ein Schillingtest durchgeführt wurde, fiel der Test fraglich pathologisch (15,5 %) oder sicher pathologisch (6,1 %) aus. In 42,6 % fanden wir Normalwerte des Schillingtests. In 35,8 % der Fälle lag kein Ergebnis des Tests vor. Bezüglich der Basismerkmale Alter, Geschlecht, Vorbehandlung und Krankheitsdauer ergaben sich keine Besonderheiten.

Aufgrund der häufig vorkommenden ungenügenden Vitamin B₁₂-Resorption untersuchten wir darüberhinaus die Korrelation zwischen Schillingtest und anderen Stoffwechselfparametern. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Schillingtest und Cholesterin ($r = 0,413$, $p < 0,001$) bei 56 Männern und ein Zusammenhang zwischen Schillingtest und Gewicht bei 45 Frauen ($r = 0,328$, $p < 0,05$).

Seit Jahrzehnten wurden viele Untersuchungen durchgeführt, die sich auf die erläuterten Arbeitshypothesen stützen. Die Ursache der M.S. konnte allerdings noch nicht geklärt werden.

Besondere Bedeutung, vielleicht sogar eine Schlüsselrolle, kam in den letzten Jahren biochemischen Untersuchungen des Lipidstoffwechsels und besonders den Fettsäuren zu.

Demnach ist die Störung des Gleichgewichts zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren in Serum und Liquor ein wichtiger Faktor. Mehrfach ungesättigte essentielle Fettsäuren scheinen für die Stabilität der Markscheiden verantwortlich zu sein. Ein Mangel dieser Fettsäuren könnte eine erhöhte Vulnerabilität dieser Markscheiden zur Folge haben. Es wird diskutiert, daß durch Veränderungen der Lipidklassen im Gehirn basisches Markscheidenprotein freigesetzt wird. Dieses könnte Ursache eines Autoimmunprozesses sein.

Es wurde mehrfach auf die Begünstigung von immunologischen Erkrankungen durch Mangel an mehrfach ungesättigten essentiellen Fettsäuren hingewiesen.

Geomedizinische Untersuchungen und Studien über unterschiedliche Ernährungsbedingungen wurden angeführt. Sie geben Anlaß zu der Annahme, daß ein Übermaß an tierischen Fetten eine Störung des Gleichgewichts der Fettsäuren verursacht und die Membranbildung der Oligodendroglia beeinflusst.

Die häufig vorkommende Hypercholesterinämie in unserem Krankengut (28,4 %) läßt an eine Stoffwechselstörung als möglichen disponierenden Faktor der M.S. denken.

Die von uns gefundene Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung stellt ein fakultatives Begleitphänomen der M.S. dar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, J.M.
D.T. IMAGAWA Measles antibodies in multiple sclerosis
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (NY) 111,
562 (1962)
2. ALTER, M.
M. HARSKE Racial predilection in multiple sclerosis
J. Neurol. 210, 1 (1975)
3. ALTMANN, O.
H. GOLDHAMMER Lipase- und Cholesterinbestimmungen bei
der Multiplen Sklerose.
Klin. Wschr. 2, 1017 (1937)
4. ARNSTEIN, H.R.V. The metabolic function of folic acid
and vitamin B₁₂.
Ser. Haematol. 3, 38 (1965)
5. ASHSEL, R.
L. ALEXANDER
N. RASKIN Histochemical studies of active carbonyl
groups (proteolipids) in brains with
multiple sclerosis
J. of Neuropath. and experim. Neurol. 12,
293 (1953)
6. BABUCKE, G.
D.P. MERTZ Häufigkeit der primären Hyperurikämie
unter ambulanten Patienten
Mchn. Med. Wschr. 116, 17 (1974)
7. BAKER, R.W.R.
R.H.S. THOMPSON
K.J. ZILKHA Fatty acid composition of brain
lecithins in multiple sclerosis
Lancet, 1, 26 (1963)
8. BAKER, R.W.R.
R.H.S. THOMPSON
K.J. ZILKHA Serum fatty acids in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27,
408 (1964) oder
Brit. Neurol. Psych. 27, 408 (1964)
9. BAMMER, H.G. Die B-Vitamine aus neurolog. Sicht
Ztschr. f. Neurol. 202, 165 (1972)
10. BEGEMANN, A.
I. NEU Die Hyperurikämie als basale Stoffwech-
selstörung bei neurologischen Krank-
heitsbildern
Therapiewoche 25, 37, 2184 (1975)
11. BELIN, J.
N. PETTET
A.D. SMITH
R.H.S. THOMPSON
K.J. ZILKHA Linoleate metabolism in multiple
sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34,
25 (1971)

12. BENNACERAF, B.
H.O. MC DEVITT Histocompatibility linked immune response genes
Science 175, 273 (1972)
13. BERG, O.B.
B. KÄLLEN Studies of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis with aid of glial cell cultures
Acta neurol. Scand. 41, 625 (1965)
14. BERNSOHN, J.
L.M. STEPHANIDES Aetiology of multiple sclerosis
Nature (London) 215, 821 (1967)
15. BERRY, J.F.
J. LOGOTHETIS
M. BOVIS Determination of the fatty acid composition of cerebrospinal fluid by gas liquid chromatography
Neurol. 15, 12, 1089 (1965)
16. BERRY, R.J. Genetical factors in the aetiology of multiple sclerosis
Acta neurol. Scand. 45, 459 (1969)
17. BORNSTEIN, M.B. The immunopathology of demyelinating disorders examined in organotypic cultures of mammalian central nerve tissues
In: H.M. Zimmermann: Progress in neuropathology. Vol. II. Grune and Stratton 69 (1973)
18. BRANTE, G. Studies on lipids in the nervous system. With special reference to quantitative chemical determination and topical distribution
Acta physiol. Scand. 18, suppl. 63, 164 (1949)
19. BRICKNER, R.M. Studies of the pathogenesis of multiple sclerosis
Arch. Neurol. (Am.) 23, 715 (1930)
20. CARNEGIE, P.R. Properties, structure and possible neuroceptor role of the encephalitogenic protein of human brain
Nature (London) 229, 25 (1971a)
21. CARNEGIE, P.R. Amino acid sequence of the encephalitogenic basic protein from human myelin
Biochem. J. 123, 57 (1971b)

22. CARSWELL, R. Pathological Anatomy, Illustrations of elementary forms of disease. Chapter on "Atrophy", Plate IV, Longman, Orme, Brown, Green and Longman, London 1838
23. CASPARY, E.A.
J. PRINEAS
H. MILLER
E.J. FIELD Platelet stickiness in multiple sclerosis
Lancet, 1108 (1965)
24. CHARCOT, J.M. Histologie de la sclérose en plaques
Gaz. Hôp. (Paris) 41, 554 (1868)
25. CHARCOT, J.M. Maladies du système nerveux
Anatomie Pathologique, Delahaye Paris (1872)
26. CLAUSEN, J.
J.B. HANSEN Fatty acid in multiple sclerosis
Acta scand. neurol. 46, 1 (1970)
27. COOK, S.D.
P.C. DOWLING A possible association between house pets and multiple sclerosis
New Jersey, Lancet 1, 980 (1977)
28. COOK, A.W.
L.P. PERTSCHUK
J. GUPTA Jejunal viral antigen in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis
Lancet 1, 434 (1977)
29. COOK, A.W.
J. GUPTA
L.P. PERTSCHUK
F. NIDZGORSKI Multiple sclerosis and malabsorption
The Lancet, June 24, 1366 (1978)
30. CRAWFORD, M.A.
A.J. SINCLAIR In: Lipids, malnutrition in the developing brain
ciba foundation symposium No. 3, 267, Excerpta Medica, North Holland (1972)
31. CRUVEILHIER, J. Anatomie pathologique du corps humain
Vol. 2, livraison 52, Plate 2, Bailliere, Paris (1842)
32. CUMINGS, J.N. The cerebral lipids in disseminated sclerosis and in amourotic family idiocy
Brain 76, 551 (1953)
33. CUMINGS, J.N. Lipid chemistry of brain in demyelinating diseases
Brain 78, 554 (1955)
34. DAWSON, J.W. The histology of disseminated sclerosis
Trans. Roy. Soc. (Edinburgh) 50, 1917 (1916)

35. DEAN, G. Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa
Brit. med. J. 2, 724 (1967)
36. ERBSLÖH, F. Funikuläre Spinalerkrankung
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie XIII/28
(Hrsg.: E. Uehlinger, Springer, Berlin 1958)
37. ERBSLÖH, F.
M. ABEL
K. KOHLMAYER Der funikuläre Symptomenkomplex als führendes neurologisches Krankheitsbild bei Malabsorption
Med. Klin. 64, Nr. 15, 679 (1968)
38. EDERLE, W. Die diagnostische Bedeutung des Liquor-cholesterins
Nervenarzt 10, 190 (1937)
39. ELSTE, R. Die Entmarkung bei der Multiplen Sklerose
Fortschr. d. Med. 29, 1063 (1972)
40. EVERS, J. Ergebnisse der Diätbehandlung nach Evers bei Multipler Sklerose
Med. Welt 19, 23 (1950)
41. FARIAS, R.N.
B. BLOJ
R.D. MORERO
F. SENERIZ
R.E. TRUCCO Regulation of allosteric membranbound enzymes through changes in membrane lipid composition
Biochem. Biophys. Acta, 415 (Amst.) 231 (1975)
42. FIELD, E.J.
E.A. CASPARY Behaviour of blood platelets in multiple sclerosis, some observations with a possible bearing on pathogenesis
Lancet 2, 876 (1964)
43. FIELD, E.J.
E.A. CASPARY Lymphocyte sensitization: in vitro test for cancer
Lancet 2, 1337 (1970)
44. FIELD, E.J.
B.K. SHENTON Emergency of new antigens in ageing tissues
Gerontology 19, 211 (1974)
45. FIELD, E.J.
B.K. SHENTON
G. JOYCE Specific laboratory tests for diagnosis of multiple sclerosis
Brit. med. J. 1, 412 (1974)
46. FIELD, E.J. Aetiopathogenetische Aspekte der Multiplen Sklerose
Akt. Neurol. 3, 23 (1976)

47. FIRNHABER, W. Klinische und sozialmedizinische Aspekte
der Multiplen Sklerose
Nervenarzt 44, 3, 117 (1973)
48. FIRNHABER, W. Epidemiologische Aspekte der Multiplen
Sklerose
Dtsch. Ärzteblatt 71, 38, 2708 (1974)
49. FOG, T. Topographic distribution of plaques in
spinal cord in multiple sclerosis
Arch. neurol. Psychiat. 63, 382 (1947)
50. FREUND, J. Sensitization to horse serum by means
K. MC DERMOTT of adjuvants
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 49, 548
(1942)
51. FRICK, E. Lymphozytentransformation bei Multipler
H. STICKL Sklerose. Untersuchungen mit Liquor cere-
brospinalis, Immunglobulinen und enceph-
alitogenem Protein
Klin. Wschr. 46, 1066 (1968)
52. FRICK, E. Zur Pathogenese entzündlicher Nerven-
krankheiten. Über die Bedeutung immu-
kompetenter Zellen
Fortschr. Med. 87, 1191 (1969)
53. FRICK, E. Lymphozytentransformation bei Multipler
H. STICKL Sklerose. Nachweis einer Sensibilisierung
K.H. ZINN gegen basisches Markscheidenprotein
Klin. Wschr. 52, 238 (1974)
54. FRICK, E. Ätiologie, Pathogenese und Therapie der
Multiplen Sklerose. Neuere Forschungser-
gebnisse
In: Multiple Sklerose, herausgegeben von
F.W. Bronisch, 9 (1975)
55. FRISCH, Ch. Cholesterinstoffwechsel bei der Multiplen
Sklerose
Wien, Klin. Wschr. 50, 18, 597 (1937)
56. GAJDUSEK, D.C. In: Slow, latent, temperate virus infections
Eds.: D.C. Gajdusek, C.J. Gibbs jr. and
Mc. Alpers
NINDS Monograph No. 2, U.S. Dept. Health,
Educ. and Welfare 3 (1965)
57. GAJDUSEK, D.C. Experimental transmission of a Kuru-like
C.J. GIBBS jr. Syndrom to chimpanzees
M. MC. ALPERS Nature (London) 209, 794 (1966)

58. GALEN In Neuwirth, E.: Milestones in the diagnosis and treatment of gout
Arch. int. Med. 72, 377 (1943)
59. GARROD, A.E. Inborn error of metabolism
London, Oxford University Press (1909)
60. GEINITZ, W.
W. SCHILD
A. SCHRADER Untersuchungen über Veränderungen der
Lipoide und Proteine des Serums bei
der Multiplen Sklerose
Klin. Wschr. 32 9/10, 216 (1954)
61. GERSTL, B.
M.J. KAHNKE
J.K. SMITH
R.B. HAYMAN
M.G. TAVASTSTJERNA Brain lipids in multiple sclerosis and
other diseases
Brain 84, 310 (1961)
62. GERSTL, B.
R.B. HAYMAN
M.G. TAVASTSTJERNA
J.K. SMITH Fatty acids of white matter of human
brain
Experientia (Basel) 18, 131 (1962)
63. GERSTL, B.
L.F. ENG
M.G. TAVASTSTJERNA
R.B. HAYMAN
J.K. SMITH Lipid studies of white matter and
thalamus of human brains
J. Neurochem. 10, 889 - 302 (1963)
64. GERSTL, B.
L.F. ENG
M.G. TAVASTSTJERNA
J.K. SMITH
S.L. KRUSE Lipids and proteins in multiple sclerosis
white matter
J. Neurochem. 17, 677 (1970)
65. GIBBS, C.J. jr.
D.C. GAJDUSEK
D.M. ASHER
M. ALPERS
E.M. BECK
P.M. DANIEL
W.B. MATTHEWS Creutzfeld-Jakob disease (spongiform
encephalopathy). Transmission to the
chimpanzee
Science 161, 388 (1968)
66. GLANZMANN, E. Die nervösen Komplikationen der Vari-
zellen, Variola und Vakzine
Schweiz. med. Wschr. 57, 145 (1927)
67. GUL, S.
A.D. SMITH
R.H.S. THOMPSON
H. PAYLING-WRIGHT Fatty acid composition of phospholipids
from platelets and erythrocytes in
multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33, 506
(1970)

68. GUPTA, J.K. Multiple sclerosis and malabsorption
A.P. INGENDO Amer. J. of Gastroent. 68, 560 (1977)
A.W. COOK
L.P. PERTSCHUK
69. HALL, A.P. Epidemiology of gout and hyperuricemia.
P.E. BERRY A low-term population study
T.R. DAWBER Amer. J. Med. 42, 27 (1967)
P.M. MC NAMARA
70. HALLPIKE, J.F. Histochemistry of myelin.
C.W.M. ADAMS VIII. Proteolytic activity around multiple
O.B. BAYLISS sclerosis plaques
Histochem. J. 2, 199 (1970)
71. HALPERN, B.P. Destruction des cellules nerveuses
P. BAKOUCHE cultivée "in vitro" par les lymphocytes
Ch. MARTIAL- des malades atteints des sclérose en
LASFARQUES plaques
Press. med. 77, 2103 (1969)
72. HEIPERTZ, R. Serum fatty acids in multiple sclerosis
W. KLAINKE J. Neurol. 214, 153 (1977)
H. PILZ
G. RITTER
73. JENSSSEN, H.L. 1. Diagnostic test for multiple sclerosis
H. KÖHLER Brit. med. J. 4, 407 (1974a)
J. GÜNTHER 2. Specific test for multiple sclerosis
H. MEYER-RIENECKER Lancet 2, 1327 (1974b)
74. KAHLER and PICK (1879) Zitat nach Klausner, Inauguraldissertation, Berlin 1901
75. KANIG, K. Lipidstoffwechselstörungen des Nerven-
H. WOELK systems
Med. Welt 25, 1064 (1974)
76. KRAUSS, N. Über die geo-epidemiologische Verteilung
der Multiplen Sklerose
Fortschr. Med. 95 Jg. 9, 539 (1977)
77. KURLAND, L.T. The epidemiologic characteristics of
multiple sclerosis
In: Hdb. of Clin. Neurol., edited by
P.J. Vinken and G.W. Bruyn, Bd. 9, S. 63
Amsterdam (1970)
78. KURTZKE, J.F. Familial incidence and geography in
multiple sclerosis
Acta neurol. scand. 41, 127 (1965)

79. LAZDA, P.
A. ROSS
Neurologische Komplikationen bei Urikopathie
Munch. Med. Wschr. 114, 441 (1972)
80. LOVE, W.C.
M. REYNOLDS
M. CASHELL
A. CALLAGHAN
Fatty acid patterns of serum lipids in multiple sclerosis and other diseases
Biochem. Soc. Transactions 1, 141 (1973)
81. LOVE, W.C.
A. CASHELL
M. REYNOLDS
M. CALLAGHAN
Linoleate and fatty acid patterns of serum lipids in multiple sclerosis and other diseases
Brit. med. W. III, 18 (1974)
82. LUMSDEN, C.E.
Fundamental problems in the pathology of multiple sclerosis and allied demyelinating diseases
Brit. med. J. 1, 1035 (1951)
83. LUMSDEN, C.E.
The neuropathology of multiple sclerosis
Handbook of clinical neurology
(Eds.: P.J. Vinken and G.W. Bruyn)
9, 217 (1970)
84. LUMSDEN, C.E.
The clinical immunology of multiple sclerosis
In: Mc. Alpine, C.E. Lumsden, E.D. Acheson
Multiple Sclerosis - A reappraisal
2nd edition, Livingstone (1972)
85. MACKAY, R.D.
M.C. MYRIANTHOPCULOS
Multiple sclerosis in twins and their relations. Final report.
Arch. neurol. (Chicago) 15, 449 (1966)
86. MC ALPINE, E.
C.E. LUMSDEN
E.D. ACHESON
Multiple sclerosis: A reappraisal
2nd edition
Livingstone, 1972
87. MAHLER, R.
R.H.S. THOMPSON
Fatty acid metabolism in multiple sclerosis
Biochem. Soc. Symp. 35, 103 (1973)
88. MARBURG, G.
Die sogenannte akute Multiple Sklerose
Jb. Psychiat. und Neurol. 27, 211 (1906)
89. MARBURG, G.
Multiple Sklerose, in:
Hdb. der Neurologie von Bumke und Förster,
Bd. XIII, II. Teil, S. 546 (1936)
90. MEHNERT, H.
Zur Früherfassung von Diabetikern
Dtsch. Ärzteblatt 70, 2467 (1973)

91. MEHNERT, H. Zur Pathogenese und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie
Dtsch. med. Wschr. 99, 2418 (1974)
92. MARTIN, J. Unsaturated fatty acids in multiple sclerosis
B.K. SHENTON Brit. Med. J. 2, 777 (1973)
E.J. FIELD
93. MARTIN, J. In vitro inhibition by unsaturated fatty acids, the PPD and PHA induced lymphocyte response
D. HUGHES Klin. Wschr. 52, 248 (1974)
B.K. SHENTON
J.P. DICKINSON
94. MARTIN, J. Scientific inhibitory action of polyunsaturated fatty acids on lymphocyte transformation induced by PHA and PPD
D. HUGHES Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 48, 203 (1975)
95. MARTIN, J. Relevance of fatty acid
C.J. MEADE Brit. Med. Bulletin 33, 67 (1977)
96. MARTIN, J. Multiple sclerosis: Schützen Prostaglandine
Ärztl. Praxis, Jg. 23, 87, 2804 (1978)
97. MEYER-RIENECKER, H.E. Aetiopathogenesis of multiple sclerosis
J. FIELD Lancet 2, 1445 (1974)
H.L. JENSSEN
B.K. SHENTON
H. KÖHLER
J. GÜNTHER
98. MILLAR, H.J.D. Platelet stickiness in multiple sclerosis
J.D. MERRET J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 187 (1966)
A.M. DALBY
99. MILLAR, H.J.D. Double blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis
K.J. ZILKHA Brit. med. J. 1, 765 (1973)
M.J.S. LANGMANN
A.D. SMITH
H. PAYLING-WRIGHT
J. BELIN
R.H.S. THOMPSON
100. MÜLLER, E. Die Multiple Sklerose des Hirn- und Rückenmarks
Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1904
101. NATHANSON, M. Platelet adhesive index studies in multiple sclerosis and other neurological disorders
J.P. STAVITSKY Bull N.Y. Acad. Med. 28, 462 (1954)

102. NEU, I.
H. BEGEMANN Begleitkrankheiten bei der Multiplen Sklerose
Münch. med. Wschr. 116, 833 (1974)
103. NEU, I. Pathogenese und Klinik der Hyperurikämie
Dt. Ärzteblatt, Ärztl. Mitteilungen 73, 33, 2111 (1976)
Dt. Ärzteblatt, Ärztl. Mitteilungen 73, 34, 2169 (1976)
104. NEU, I. Zur Pathogenese der Multiplen Sklerose
Fortschr. Med. 95 Jg., 9, 535 (1977)
105. NEU, I. Rätsel um die Ursachen der Multiplen Sklerose
Psychol. Neurol. Psychiat. 3, 455 (1977)
106. NEU, I.
S. RODIEK Klinik und Pathogenese der Multiplen Sklerose
Med. Mschr. 31, 1, 11 (1977)
107. NEU, I.
A. SCHRADER Zur Virusätiologie der Multiplen Sklerose
Dtsch. med. Wschr. 103, 321 (1978)
108. O'CONNOR, J.S.
R.L. DAVIS B₁₂-metabolism and multiple sclerosis
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 103, 180 (1960)
G.R. LANGWORTHY
B.F. CHOW
109. OFFNER, H.
J. CLAUSEN Inhibition of lymphocyte response to stimulants induced by unsaturated fatty acids and prostaglandins
Lancet 2, 400 (Letter) (1974)
110. OFFNER, H.
J. CLAUSEN Inhibition of lymphocyte response to stimulants induced by unsaturated fatty acids and prostaglandins
Lancet 2, 1204 (Letter) (1974)
111. OLSSON, Y. Mast cells in plaques of multiple sclerosis
Acta neurol. scand. 50, 611 (1974)
112. OPPENHEIM, H. Lehrbuch der Nervenkrankheiten
S. Karger, Berlin 1913
113. OPPENHEIMER, D.R. Demyelinating diseases
In: Greenfield's Neuropathology 3rd edition
Edited by W. Blackwood and J.A.N. Corsellis
Edward Arnold (Publisher) p 470 (1976)

114. PEARSSON, I. Thrombocyte agglutination in disseminated sclerosis and other neurological diseases
Conf. Neurol. 18, 405 (1958)
115. PERTSCHUK, L.P.
A.W. COOK
J. GUPTA Measles antigen in multiple sclerosis identification in the jejunum by immunfluorescence
Life Sci. 19, 1603 (1976)
116. PICHLER, E.
H. REISNER Schwankungen des Cholesterinspiegels bei Multipler Sklerose
Wien, klin. Wschr. 49, 1 (1938)
117. PILZ, H. Vergleichende Untersuchungen über Hirn-, Serum- und Liquorlipide. In: Die Lipide des normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis
Neurol. Series 4, 84 (1970)
118. PILZ, H. Dünnschichtchromatographische Lipidstudien vom normalen Hirngewebe und Myelin des Menschen
Dtsch. Z. Nervenheilk. 194 (1968)
119. PUTNAM, T.J. Studies in multiple sclerosis, IV. Encephalitis and sclerotic plaques produced by venular obstruction
Arch. Neurol. (Chicago) 33, 929 (1935)
120. PUTNAM, T.J. Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis and "encephalomyelitis"
Arch. Neurol. (Chicago) 37, 1298 (1937)
121. PUTNAM, T.J. Vascular architecture of the lesions of multiple sclerosis
Arch. Neurol. 38, 1 (1937)
122. RENNERT Weiteres zur Differentialdiagnose Spinal-tumor - Multiple Sklerose
Psych. Neurol. u. med. Psychol. 5, 12, 414 (1954)
123. RIBBERT, H. von Über Multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks
Virch. Arch. path. Anat. 90, 243 (1882)
124. ROIZIN, L.
R.C. ABELL
J. WINN Preliminary studies of sludged blood in multiple sclerosis
J. Neurol. 3, 250 (1953)

125. SCHALTENBRAND, G. Die Multiple Sklerose des Menschen
Leipzig, Georg Thieme Verl. (1943)
126. SCHILLING, R.F. Intrinsic factor Studies II.
The effect of gastric juice on the urinary
excretion of radioactivity after the oral
administration of radioactive Vit. B₁₂
J. Lab. clin. Med. 42, 860 (1953)
127. SEITELBERGER, F. Histochemistry of demyelinating diseases
proper, including allergic encephalomyelitis.
in: Modern Scientific Aspects of Neurology
Ed. Cummings, J.N., Arnold, London, p 146
(1960)
128. SIGURDSSON, B. Observations on three slow infections of
sheep
Brit. vet. J. 110, 255, 307, 341 (1954)
129. SIMPSON, J.F. Fluorescent protein tracing in multiple
W.W. TOURTELOTTE sclerosis brain tissue
E. KOKMEN Arch. neurol. 20, 373 (1969)
J.A. PARKER
H.P. ITABASHI
130. SIMPSON, C.A. Vitamin B₁₂ levels in the serum and cere-
brospinalis fluid in multiple sclerosis
J. Neurol. surg. Psychiat. 27, 174 (1964)
131. SINCLAIR, H.M. Deficiency of essential fatty acids and
atherosclerosis etcetera
Lancet 1, 381 (Letter) (1956)
132. SCHRADER, A. Kasuistischer Beitrag zur Diff. Diagnose
J. WEISE zwischen spinaler Erscheinungsform der
Multiplen Sklerose und Rückenmarkstumor
Nervenarzt 22, 12, 447 (1951)
133. SCHRADER, A. Serumlabilitätsreaktionen bei Multiple
W. SCHILD Sklerose-Kranken
Ztschr. f. ges. Innere Med. 21, 1004 (1952)
134. SCHRADER, A. Multiple Sklerose
in: Handbuch der Inneren Medizin
4. Auflage Bd. 5/II, Springer (1953)
135. SCHRADER, A. Zur Frage der Serumlipidveränderungen
W. SCHILD bei Multiple Sklerose-Kranken
Klin. Wschr. 37, Heft 18, 949 (1959)
136. SCHRADER, A. Fettstoffwechsel und Liquor cerebrospinalis
K. SCHWARZ Münch. med. Wschr. 50, 2493 (1963)

137. SCHRADER, A.
O. STOCHDORPH
Diagnostische und pathologische Aspekte
der Multiplen Sklerose
Klin. Wschr. 47, 501 (1969)
138. SCHRADER, A.
Peripher neurologische Symptome
Ärztl. Praxis, 25 (1973)
139. SCHRADER, A.
E. FRICK
A. ROSS
In: Vorländer, K. o. .
Praxis der Immunologie 6
Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
140. SCHRADER, A.
Behandlungsversuche bei der Multiplen
Sklerose
Akt. neurol. 3, 43 (1976)
141. SCHRADER, A.
I. NEU
Klinischer Beitrag zur Multiplen Sklerose
In: Augenärztl. Fortbildung, Band 5,
Teil 2, 241 (1978)
142. SCHWARTZ, M.
Intrinsic factor antibody in serum from
patients with pernicious anemia
Lancet 2, 1263 (1960)
143. SWANK, R.L.
O. LERSTAD
A. STRÖM
J. BAKER
Multiple sclerosis in rural Norway: It's
geographic and occupational incidence in
relation to nutrition
New. Engl. J. Med. 246, 721 (1952)
144. SWANK, R.L.
Treatment of multiple sclerosis with low
fat diet
Arch. neurol. Psychiat. (Chicago) 69, 91
(1953)
145. SWANK, R.L.
Multiple sclerosis: Twenty years on low
fat diet
Arch. neurol. Vol. 23, 460 (1970)
146. TER MEULEN, V.
H. KOPROWSKI
Y. IWASAKI
Y.M. KÄCHELL
D. MÜLLER
Fusion of cultured multiple sclerosis brain
cells with indicator cells: Presence of
nucleocapsids and virions and isolation of
parainfluenza type virus
The Lancet 1, 7766, 1 (1972)
147. THOMPSON, E.J.
Immunological and biochemical diagnosis
Brit. Med. Bull. Vol. 33, 1, 28 (1977)
148. THOMPSON, R.H.S.
A biochemical approach to the problem of
multiple sclerosis
Proc. R. soc. med. 59, 269 (1966)

149. TALBOTT, J.H. Serum urate in relatives of gouty patients
J. of clin. investigation 19, 645 (1940)
150. TOURTELOTTE, W.W.
A.F. HAERER A study of lipids in the cerebrospinal
fluid. XI. In multiple sclerosis
Arch. Neurol. 14, 256 (1964)
151. TOURTELOTTE, W.W.
J.A. PARKER Immunglobulins in multiple sclerosis white
matter
J. Neuropathol. exp. Neurol. 25, 167 (1966)
152. TOURTELOTTE, W.W.
A.F. HAERER Lipids in cerebrospinal fluid. XII.
In multiple sclerosis and retrobulbar
neuritis
Arch. neurol. (Chicago) 20, 605 (1969)
153. TOURTELOTTE, W.W. Interaction of local central nervous
system immunity and systemic immunity in
the spread of multiple sclerosis demyeli-
nation. In: Multiple Sclerosis; Immunology,
Virology, Ultrastructure
Wolfgram - Herausgeber
Academic press, New York and London 285 (1972)
154. WEIL, A.
D.A. CLEVELAND A serologic study of multiple sclerosis
Arch. Neurol. 27, 375 (1932)
155. WENDER, M.
Z. WALIGORA Ergebnisse chem. Untersuchungen von Gehirn-
gewebe bei Demyelinisationskrankheiten
Psych. Neurol. Med. Psychol. 16, 299 (1964)
156. WESTALL, F.C.
A.D. ROBINSON Essential chemical requirements for
induction of allergic encephalomyelitis
J. CACCUF
J. JACKSON
E.H. EYLAR Nature (London) 229, 22 (1971)
157. WOELK, H.
P. BORRI Lipid and fatty acid composition of myelin
purified from normal and multiple sclerosis
brains
Europ. Neurol. 10, 250 (1973)
158. WOELK, H.
K. PEILER-ISCHIKAWA Zur Aktivität der Phospholipase A2 gegen-
über verschiedenen 1-Alk-1-enyl-2-acyl
und 1-Alkyl-2-acyl-Verbindungen bei der
Multiplen Sklerose
159. WOLFGAM, F.
L. MYERS Serum linoleic acid in multiple sclerosis
W. KNIPPRATH
L. ELLISON Neurology 25, 786 (1975)

160. WÜTHRICH, R.
C.G. HOMEGGER
Lipidveränderungen in der weißen Gehirn-
substanz bei Multipler Sklerose
Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 184, 255 (1963)
161. WÜTHRICH, R.
Die Epidemiologie der Multiplen Sklerose
Akt. neurol. 3, 17 (1976)
162. ZÖLLNER, N.
Moderne Gichtprobleme; Ätiologie, Patho-
genese, Klinik
Ergebn. inn. Med. 14, 321 (1960)
163. ZÖLLNER, N.
Grundlagen der Gichtforschung
Dtsch. med. Wschr. 116, 865 (1974)
164. WRIGHT, H.P.
R.H.S. THOMPSON
K.J. ZILKHA
Platelet adhesiveness in multiple sclerosis
Lancet 2, 1109 (1965)

LEBENS LAUF

Am 9. 1. 1945 wurde ich in Bruchsal/Stadtteil Helmsheim, Kreis Karlsruhe geboren.

Meine Eltern sind der Bundesbahnsekretär Hermann Specht und seine Ehefrau Hilda, geb. Röthinger.

Von 1951 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Helmsheim, anschließend das humanistische Privatgymnasium St. Paulusheim in Bruchsal; hier legte ich im März 1966 das Abitur ab.

Das Studium begann ich im Sommer 1966 in Heidelberg, wo ich ein Semester Vorlesungen der Fachrichtung Biologie belegte. Im Wintersemester 1966 wechselte ich den Studienplatz und Fakultät und studierte in München Medizin, wo ich im Frühjahr 1968 das Vorphysikum und im Sommer 1969 das Physikum bestand.

Das Staatsexamen konnte ich im Juli 1972 erfolgreich absolvieren.

Am 17. Februar 1973 heiratete ich meine Frau Lieselotte, geb. Schmid.

Von Dezember 1972 bis Februar 1974 war ich als Medizinalassistent bzw. Assistenzarzt im Zentralkrankenhaus Gauting, der Privatklinik Kempfenhausen am Starnberger See und dem Krankenhaus Seefeld am Pilsensee.

Von März 1974 bis Mai 1975 verrichtete ich den Militärdienst als Stabsarzt bei der Luftwaffe.

Seit Juni 1975 bin ich Assistenzarzt für Chirurgie im Kreiskrankenhaus Dachau.

LAUDATIO

Bei Herrn Prof. Dr. A. Schrader und Herrn Dr. I. Neu möchte ich mich für die Stellung des Themas, die Heranführung an die spezielle Thematik, die kritische Überwachung und die Geduld bei der Ausführung der Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. P. Schwandt danke ich für seine Unterstützung bei der Einführung in die Arbeit und seinen bereitwilligen Rat bei speziellen Fragen.

Herrn Dr. H. Letzel sei für die Anleitung und Betreuung bei der Durchführung der computergestützten Analysen herzlich gedankt.

Herrn Chefarzt Dr. A. Schmiedel, dem ärztlichen Direktor des Krankenhauses München Harlaching, spreche ich meinen Dank aus für die Erlaubnis im Archiv der Klinik arbeiten zu dürfen.

